



UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

Hemorragia Subaracnoidea Espontánea: Desarrollo y
Validación de un Modelo Predictivo de Mortalidad
Precoz.

D. Rafael Núñez Ruiz

2022

Universidad de Murcia

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

Facultad de Ciencias de la Salud. Programa de Doctorado

Ciencias de la Salud

Hemorragia Subaracnoidea espontánea: Desarrollo y
validación de un modelo predictivo de mortalidad precoz

Memoria presentada para optar al grado de Doctor en Medicina por la Universidad de
Murcia.

Presentada por: Rafael Núñez Ruiz

Dirigida por:

Dr. D. Miguel Fernández Vivas, jefe de Sección del Servicio de Medicina Intensiva del
Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Profesor asociado Universidad de
Murcia.

Murcia 2022

Agradecimiento.

Deseo expresar en primer lugar, mi agradecimiento al Doctor Miguel Fernández Vivas, compañero, amigo y director de esta tesis, por su sabiduría y sobre todo por su humanidad.

A los Doctores José Ros Martínez y Rubén Jara Rubio, a los que respeto y admiro.

Al Doctor Manuel Madrigal de Torres, capaz de haberme despertado el interés por la metodología y la estadística; a su pesar, claro.

A los Doctores Blanca García-Villalva, José Martínez Hernández, Andrés Carrillo Alcaraz y Manuel Ortiz Requena, por su ayuda incondicional.

Al Doctor Domingo Pascual Figal, tutor de mi tesis, por su amabilidad y amistad.

Dedicatoria.

Al personal sanitario del servicio de cuidados intensivos del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, por su profesionalidad, abnegación en el trabajo y compasión; gracias por vuestra enseñanza.

A mis hijos que me han permitido conocer qué es el amor paterno.

A la Doctora Carmen Sánchez Álvarez; el amor de mi vida, el amor de mis sueños.

A Juan, Jose Luis y Juan Carlos, siempre en mi recuerdo y en mi corazón.

A mi madre.



ÍNDICE

<u>ÍNDICE</u>	Página
RESUMEN	3
I. INTRODUCCIÓN	9
1.1. Hemorragia subaracnoidea espontánea	10
1.2. Epidemiología, Incidencia y prevalencia de la HSAe	11
1.3. Factores de Riesgo	13
1.4. Fisiopatología del sangrado subaracnoideo.	14
1.4.1. Fase aguda inicial	14
1.4.2. Lesión Cerebral Precoz	15
1.4.3. Isquemia Cerebral Tardía	16
1.5. Diagnóstico	19
1.5.1. Presentación clínica	19
1.5.2. Presentación radiológica	20
1.5.3. Identificación del sangrado	21
1.6. Neuromonitorización	22
1.7. Complicaciones neurológicas y sistémicas de la HSAe	25
1.7.1. Complicaciones Neurológicas	25
1.7.1.1. Hipertensión Endocraneal	25
1.7.1.2. Resangrado	26
1.7.1.3. Hidrocefalia	26
1.7.1.4. Convulsiones	27
1.7.1.5. Isquemia Cerebral Tardía / Vasoespasmo	28
1.7.2. Complicaciones Sistémicas	31
1.7.2.1. Disfunción Cardiopulmonar	31
1.7.2.2. Alteraciones Hidroelectrolíticas	32
1.7.2.3. Otras Complicaciones	33
1.8. Pautas Generales de Tratamiento	33
1.9. Escalas Pronóstico	34
1.9.1. Escalas radiológicas	34
1.9.2. Escalas clínicas	35
1.9.3. Valoración funcional	37
1.9.4. Modelos pronósticos de mortalidad	38

	Página
II. JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS	43
III. HIPÓTESIS	45
IV. OBJETIVOS	48
4.1. Objetivo principal	49
4.2. Objetivo secundario	49
V. MATERIAL Y MÉTODOS	51
5.1. Diseño del estudio	52
5.1.1. Criterios de inclusión	52
5.1.2. Criterios de exclusión	52
5.2. Análisis exploratorio de los datos	52
5.2.1. Tamaño de la muestra	52
5.2.2. Características basales de la muestra. Variables	53
5.2.2.1. Variable dependiente	53
5.2.2.2. Variables independientes	54
5.3. Preprocesado de datos	54
5.3.1. Correlación entre variables	54
5.3.2. Variables con varianza próxima a cero	54
5.3.3. Variables de escala pronóstico de mortalidad	54
5.3.4. Variables con valores perdidos o ausentes	54
5.4. Selección de predictores y especificación del modelo	54
5.4.1. Estrategia para la creación del modelo	54
5.4.2. Métodos empleados para la selección de predictores	55
5.4.3. Variables seleccionadas para el modelo de regresión logística	55
5.4.4. Comprobación de los supuestos del modelo	56
5.4.4.1. Linealidad	56
5.4.4.2. Aditividad y posibles interacciones	56
5.4.4.3. Otros supuestos	56
5.5. Estimación del parámetros del modelo	56
5.5.1. Calculo del optimismo y del sobreajuste del modelo	56

	Página
5.5.2. Estimación de los coeficientes de regresión penalizados	56
5.5.3. Interpretación y significación de los coeficientes del modelo final	57
5.5.4. Aplicación de los coeficientes a la ecuación de regresión	57
5.6. Evaluación del rendimiento	57
5.6.1. Rendimiento global del modelo.	57
5.6.2. Discriminación del modelo	57
5.6.2.1. Área bajo de Curva ROC	57
5.6.2.2. Curva de precisión-recuperación (AUC-PR)	58
5.6.2.3. Pendiente (“slope”) de discriminación	58
5.6.2.4. Eficacia predictiva del modelo; Índice de Youden	58
5.6.3. Calibración del modelo	58
5.6.3.1. Curva de calibración	58
5.6.3.2. Pendiente de calibración	58
5.6.4. Test de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow	59
5.6.5. Nivel de calibración alcanzado	59
5.7. Validación interna del modelo	59
5.8. Formato de presentación del modelo	60
5.8.1. Nomograma	60
5.8.2. Tablas de predicción	60
5.8.3. Calculadora Web	60
5.9. Valoración del estado funcional y la mortalidad de los pacientes a los seis meses y al año de evolución	60
VI. ANÁLISIS DE RESULTADOS	63
6.1. Tamaño de la muestra	64
6.2. Distribución de variables	64
6.2.1. Distribución de variables respuesta	64
6.2.2. Distribución de las variables seleccionadas	64
6.3. Preprocesado de datos	70
6.3.1. Correlación entre variables	70
6.3.2. Variables con varianza próxima a cero	71
6.3.3. Variables genéricas de escala pronóstico de mortalidad	71

	Página
6.3.4. Variables con valores perdidos o ausentes	72
6.4. Variables predictoras	72
6.5. Modelo de regresión logística seleccionado	73
6.6. Comprobación de los supuestos del modelo	73
6.6.1. Linealidad	73
6.6.2. Aditividad y posibles interacciones	74
6.6.3. Otros supuestos	75
6.7. Estimación de los parámetros del modelo	76
6.7.1. Estimación de los coeficientes de regresión ajustados	76
6.7.2. Interpretación y significación de los coeficientes del modelo final	77
6.7.2.1. Descripción del modelo final seleccionado	77
6.7.2.2. Anova del modelo final	78
6.7.2.3. Interpretación de los coeficientes del modelo final	78
6.8. Evaluación del rendimiento	79
6.8.1. Rendimiento global del modelo.	79
6.8.2. Discriminación del modelo	79
6.8.2.1. Área bajo la curva ROC	79
6.8.2.2. Curva de precisión – recuperación (AUC-PR)	80
6.8.2.3. Pendiente (“slope”) de discriminación	81
6.8.2.4. Eficacia predictiva del modelo: Índice de Youden	81
6.8.3. Calibración del modelo	82
6.8.3.1. Curva de calibración y pendiente de calibración	82
6.8.3.2. Test de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow	83
6.8.3.3. Nivel de calibración alcanzado	83
6.9. Validación interna del modelo	83
6.9.1. Validación Bootstrap.	84
6.10. Formato de presentación del modelo	84
6.10.1. Nomograma	84
6.10.2. Puntuación de riesgo y probabilidad de muerte	85
6.11. Valoración del estado funcional y la mortalidad de los pacientes a los seis meses y al año de evolución	86

	Página
VII. DISCUSIÓN	90
VIII. CONCLUSIONES	106
IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	109

ÍNDICE DE FIGURAS

ÍNDICE DE FIGURAS

- Figura 1.1. HSA espontánea con invasión parenquimatosa
- Figura 1.2. HSA espontánea idiopática con distribución perimesencefálica
- Figura 1.3.. Mortalidad hospitalaria según grado de Hunt-Hess al ingreso
- Figura 1.4. Escala modificad de Rankin a los 12 meses del ingreso
- Figura 1.5. Ley de Monro-Kellie
- Figura 1.6. Respuesta fisiopatológica de la LCP
- Figura 1.7. Autorregulación cerebral.
- Figura 1.8. Vías fisiopatológicas responsables de la ICT
- Figura 1.9. Vías de respuesta fisiopatológicas tras HSAe
- Figura 1.10. TAC simple de cráneo con sangrado subaracnoideo
- Figura 1.11. Doppler transcraneal con insonación de ACM
- Figura 1.12. Angiografía cerebral con vasoespasma severo
- Figura 1.13. Alteraciones en el ECG de un paciente con HSAe
- Figura 1.14. RX tórax con imágenes compatible con EAP
- Figura 1.15 Escala modificada de Fisher
- Figura 1.16. Fallecimiento hospitalario y causas en HSAe
- Figura 6.1. Puntuación de GCS de los pacientes al ingreso
- Figura 6.2. Tiempo transcurrido desde el ingreso hasta el cierre del aneurisma
- Figura 6.3. Tiempo transcurrido según el procedimiento de cierre
- Figura 6.4. Correlación entre variables
- Figura 6.5. Linealidad con el logit de las variables cuantitativas
- Figura 6.6. Factor inflación de varianza para determinar colinealidad
- Figura 6.7. Distribución del predictor según contracciones aplicadas
- Figura 6.8. Área bajo la curva ROC
- Figura 6.9. Curva precisión-sensibilidad (AUC-PR)
- Figura 6.10. Pendiente de discriminación
- Figura 6.11. Curva de calibración del modelo
- Figura 6.12. Gráfica de barras donde se representa la mortalidad en nuestra serie asociada a la puntuación pronóstico
- Figura 6.13. Mortalidad precoz y porcentaje de muerte según la puntuación predictiva de nuestra escala, aplicada a nuestro modelo

Figura 6.14. Tiempo transcurrido hasta el fallecimiento precoz

Figura 6.15. Destino de los pacientes tras hospitalización

Figura 6.16. Resultados pronóstico agrupados de la mRS a los 6 meses

Figura 6.17. Resultados pronóstico agrupados de la mRS a los 12 meses

Figura 6.18. Resultados pronóstico agrupados por mRS , a los 6 y 12 meses

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.1. Factores de riesgo asociados a mayor incidencia de HSAe

Tabla 1.2. Definición de vasoespasmio radiológico, ICT e infarto cerebral

Tabla 1.3. Regla de Ottawa de sospecha clínica HSAe

Tabla 1.4. Procedimientos y técnicas de neuromonitorización

Tabla 1.5. Complicaciones neurológicas y sistémicas en la HSAe

Tabla 1.6. Valores de la velocidad en ACM medido por DTC

Tabla 1.7. Escala Vasograde

Tabla 1.8. Escala de Fisher e incidencia en cada grado en HSAe

Tabla 1.9. Escala modificada de Fisher, incidencia y riesgo de ICT

Tabla 1.10. Escala de Hunt y Hess

Tabla 1.11. Escala de la World Federation of Neurosurgical Societies

Tabla 1.12. Correlación entre las escalas de Hunt -Hess y WFNS

Tabla 1.13 Escala de Resultados GOS, criterios de graduación

Tabla 1.14. Escala de Resultados de mRS, criterios de graduación

Tabla 1.15. Modelos predictivos de malos resultados en HSAe

Tabla 6.1. Cálculo del tamaño de la muestra

Tabla 6.2. Variables sociodemográficas

Tabla 6.3. Variables de comorbilidad y de ingreso

Tabla 6.4 Variables de gravedad (I)

Tabla 6.5. Variables de gravedad (II)

Tabla 6.6. Variables neurorradiológicas (I)

Tabla 6.7. Variables neurorradiológicas (II)

Tabla 6.8. Variables de procedimiento de cierre del aneurisma

Tabla 6.9. Variable analítica

Tabla 6.10. Variables con varianza próxima a cero

Tabla 6.11. Variables con valores perdidos o ausentes

Tabla 6.12. Selección de variables por los distintos procedimiento de selección

Tabla 6.13. Coeficientes de las variables que conforman el modelo inicial

Tabla 6.14. Transformaciones curvilíneas a las variables “edad” y “natremia”.

Tabla 6.15. Análisis de la varianza para comprobar la aditividad de la variable “edad”

Tabla 6.16. Coeficientes penalizados con los diferentes métodos de contracción

- Tabla 6.17. Discriminación y pendiente de calibración con los diferentes métodos de contracción
- Tabla 6.18. Comparación de los coeficientes entre los modelos de la regresión logística original y la penalizada
- Tabla 6.19. Coeficientes y OR del modelo final
- Tabla 6.20. Anova del modelo final.
- Tabla 6.21. Coeficientes y OR ajustadas de las variables del modelo final
- Tabla 6.22. Rendimiento global del modelo
- Tabla 6.23. Rendimiento predictivo. Criterio de Youden
- Tabla 6.24. Test de Hosmer Lemeshow
- Tabla 6.25. Contraste de hipótesis aplicada al test de Hosmer-Lemeshow
- Tabla 6.26. Validación interna del modelo por bootstrap
- Tabla 6.27. Nomograma estático del modelo de predicción
- Tabla 6.28. Tabla de escala de puntuación del modelo
- Tabla 6.29. Tabla de predicción de riesgo de muerte según puntuación

ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS

AB: Arteria basilar
ABC: Área bajo la curva. (AUC)
ACA: Arteria cerebral anterior.
AChoA: Arteria coroidea anterior
ACI: Arteria carótida interna
ACM: Arteria cerebral media
AComA: Arteria comunicante anterior
AComP: Arteria comunicante posterior
ACP: Arteria cerebral posterior
ACV: Accidente cerebrovascular
ADH: Hormona antidiurética
AHA: American Heart Association
AIC: Índice de Akaike
AngioRM: Angiografía por resonancia magnética
AngioTC: Angiografía por tomografía computarizada
AR3D: Angiografía rotacional 3D
ASD: Arteriografía por sustracción digital
AUC: Área bajo la curva
AUC-PR: Curva de precisión-recuperación
AV: Arteria vertebral
BHE: Barrera hematoencefálica
CoSO₂: Saturación de oxígeno cortical
CSD : Despolarización cortical propagada
DE: Desviación estándar
DM: Diabetes mellitus.
DTCC: Doppler duplex Transcraneal
DTC: Doppler transcraneal
DVE: Drenaje ventricular externo
DVP: Derivación ventrículo peritoneal
EAP: Edema agudo de pulmón
ECG: Electrocardiograma
EEG: Electroencefalograma
ESO: European Stroke Organization

FS: Escala de Fisher
FSC: Flujo sanguíneo cerebral
FSCr: Flujo sanguíneo cerebral regional
GCS: Escala de Coma de Glasgow
GOS: Escala pronóstico de Glasgow
HCUVA: Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca
HEC: Hipertensión endocraneal
H-H: Escala de Hunt y Hess
HIV: Hemorragia intraventricular
HSA: Hemorragia subaracnoidea
HSAe: Hemorragia subaracnoidea espontánea
HTA: Hipertensión arterial
ICT: Isquemia cerebral tardía
IL: Índice Lindegaard
LASSO: Least absolute shrinkage and selection operator
LCP: Lesión cerebral precoz
LCR: Líquido cefalorraquídeo
LET: Limitación esfuerzo terapéutico
MAV: Malformación arteriovenosa
mFS: Escala de Fisher Modificada
mRS: Escala modificada de Rankin
NCS: Neurocritical Care Society
NIRS: Espectroscopia cercana al infrarrojo
O₂ : Oxígeno
OR: Odds Ratio
PL: Punción lumbar
PIC: Presión intracraneal
PICA: Arteria cerebelosa posteroinferior
PPC: Presión de perfusión cerebral
PtiO₂: Presión tisular de oxígeno
RIS: Sistema de información radiológico
RM: Resonancia magnética
ROC: Curva ROC (Receiver operating characteristic curves)
RV: Razón de verosimilitudes

SIADH: Síndrome secreción inadecuada de ADH
SIRS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica
SjvO₂: Saturación yugular de oxígeno
SDAT: Síndrome de discinesia apical transitoria
TA: Tensión arterial
TC: Tomografía axial computarizada
TC-perfusión: Perfusión cerebral por tomografía computarizada
TCE: Traumatismo craneoencefálico
TRIPOD: Transparent Reporting of a multivariate prediction
 model for Individual Prognosis Or Diagnosis
TVP: Trombosis venosa profunda
UCI: Unidad de Cuidados Intensivos
VCM: Velocidad cerebral media
VPP: Valor predictivo positivo
VPN: Valor predictivo negativo
WFNS: Escala World Federation of Neurosurgical Societies

ANEXOS

- I.- Características, tipo y definición de las variables seleccionadas
- II.- Selección de predictores y especificación del modelo



RESUMEN

RESUMEN

Introducción: La Hemorragia Subaracnoidea espontánea (HSAe) representa una patología neurovascular de curso clínico muy heterogéneo y con una alta tasa de mortalidad en la primera fase de la enfermedad.

Actualmente hay pocos modelos de predicción en HSAe que establezcan, de una manera individualizada, las posibilidades que tienen los enfermos de morir en los primeros días de hospitalización.

Este estudio pretende, como objetivo primario, crear un modelo predictivo de mortalidad precoz, dentro de los primeros 30 días de hospitalización, y establecer una puntuación estratificada del riesgo de muerte.

Como objetivo secundario, pretende valorar el estado funcional de los enfermos que componen la muestra, a los seis meses y al año de evolución.

Material y método: Se trata de un estudio retrospectivo, realizado a partir de la información obtenida de 324 pacientes ingresados, de forma consecutiva, con el diagnóstico de HSAe, entre los meses de enero del año 2014 a diciembre del 2019, en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA) de Murcia, España.

Se utilizó la regresión logística como procedimiento estadístico, con variables independientes, que debían estar disponibles dentro de las 72 horas siguientes al ingreso. Con los coeficientes de las variables seleccionadas, se calculó la ecuación predictiva de mortalidad precoz y se creó, como herramienta de presentación de resultados, un nomograma estático que indicaba la importancia de cada variable, su contribución al resultado final y las probabilidades, en porcentaje, que tenía el paciente de fallecer precozmente (30 días).

Como objetivo secundario se realizó una valoración del estado funcional de los enfermos a los seis meses y al año de evolución, aplicando la escala modificada de Rankin (mRS) dicotomizada, considerando como un buen resultado las puntuaciones mRS 0-2 y un mal resultado funcional las puntuaciones mRS 3-6.

Resultados: La edad media de la población estudiada fue de 53 ± 13 años, con un 62% de mujeres. La estancia media hospitalaria fue de 22 días, con una estancia en UCI de 9 días. El 24% de los pacientes ingresaron con un grave deterioro de su nivel de conciencia, con menos de 9 puntos de la escala de comas de Glasgow (GCS). La

mortalidad precoz fue del 14%, con una tasa de mortalidad hospitalaria del 16%. El modelo predictivo seleccionado lo componen las siguientes cinco variables independientes: edad [odds ratio(OR)=1.07; $p < 0.001$], natremia (OR=1.08; $p < 0.015$), antecedente HTA (OR= 2.91; $p=0.014$), episodio de hipertensión endocraneal (HEC) (OR=8.49; <0.001), soporte ventilatorio (OR=4.61; $p=0.003$). Este modelo muestra una discriminación con un área bajo la curva ROC (AUC)=0,92; 95% IC, 0,89-0,96 y una buena calibración. Se realizó la validación interna del modelo con técnica de remuestreo con reposición (bootstrapping), mostrando un AUC= 0.91 y una calibración de 1,04.

El estado funcional de los pacientes, a los seis meses y al año de evolución, agrupando las categorías de la escala mRS, en buenos (mRS 0-2) y malos resultados (mRS 3-5), mostraba un 59% de pacientes con buenos resultados a los seis meses, y un 55 % después del año. El número de pacientes fallecidos registrados fue del 19% a los 6 meses y del 22% al año.

Conclusiones: Se crea un modelo predictivo de mortalidad precoz en los pacientes con HSAe, con variables objetivas, fáciles de obtener y fácil de aplicar. Nuestro modelo tuvo un buen rendimiento global, una buena discriminación y una adecuada calibración; creemos que puede ser de utilidad para la práctica clínica.

ABSTRACT

Introduction: Spontaneous Subarachnoid haemorrhage (sSAH) refers to a neurovascular pathology with a very heterogenous clinical course and a high mortality rate during the first stage of the disease.

Currently, there are few prognostic models to predict, in an individualized manner, the probability of decease within the first post-admission.

Thus, this study aims, as main objective, to develop a predictive model of early mortality within the first 30 days after hospitalization and to establish a stratified score for the risk of death. In addition, we will set as secondary objective to evaluate the functional assessment of the patients at six months and after a year of the hospitalization.

Material and Methods: This is a observational, retrospective study, which includes data from 324 patients admitted consecutively in the Intensive Care Unit (ICU) of the General Hospital Virgen de la Arrixaca (Murcia, Spain) who were diagnosed sSAH between January 2014 and December 2019.

Logistic regression was applied as statistical procedure. Independent variables which had to be available within the 72 h post-admission. The coefficients of the selected variables were used to calculate the predictive equation for early mortality. An statistical nomogram was created to indicate the significance of each variable, its contribution to the final results, and the probability (in percentage) that the patient had to die prematurely (30 days).

The functional status of the patients was assessed at six months and one year of evolution using the modified Rankin scale (mRS) dichotomized, considering mRS 0-2 scores as good results and mRS 3-6 scores as bad functional results.

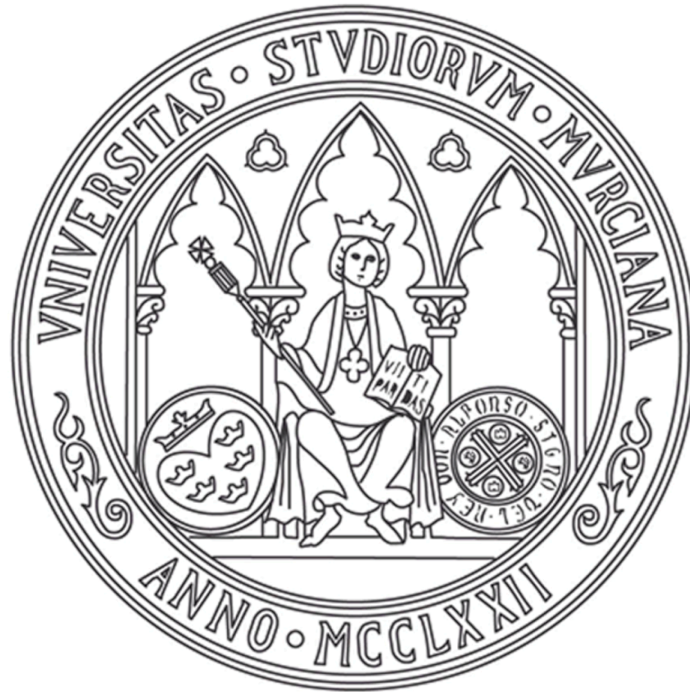
Results: Mean age of the studied population was 53 ± 13 years old, with 62% of females. Mean hospital stay was 22 days, with 9 days as mean ICU stay. Twenty-four percent of the patients were admitted with serious deterioration in their level of consciousness, with a score ≤ 8 according to the Glasgow Scale. In total, 14 % of patients died prematurely, with a hospital mortality rate of 16%.

The selected predictive model was based in five predictive variables: Age [odds ratio (OR)=1.07; $p < 0.001$], natremia (OR=1.08; $p < 0.015$), arterial hypertension history

(OR= 2.91; p=0.014), intracranial hypertension episode (OR=8.49; <0.001) and mechanical ventilation (OR=4.61; p=0.003). This model showed discrimination with AUC=0.92; 95% CI, 0.89-0.96, and good calibration. The internal validation performed following the bootstrap technique showed an AUC= 0.91 and a calibration of 1.037.

The assessment of the patient's functional status at six months and one year of evolution, grouping the categories of the mRS scale, into good (mRS 0-2) and poor results (mRS 3-5), showed 59% of patients with good results at six months, and 55% after one year. The number of registered deceased patients was 19% at 6 months and 22% at one year.

Conclusions: A prognostic model of early mortality using objective variables has been developed for patients with sSAH. Such variables are easy to obtain at the beginning of the disease and easy to apply. Our predictive model had good global performance, good discrimination, and adequate calibration. Thus, we believe that it may be a powerful tool in order to predict sSAH in clinical practice.



I. INTRODUCCIÓN

I. Introducción

1.1. Hemorragia subaracnoidea espontánea (HSAe)

La HSAe constituye una patología neurovascular ocasionada por la rotura espontánea de un lecho vascular cerebral con extravasación masiva de sangre al espacio subaracnoideo o leptomeníngeo, (Figura 1.1).

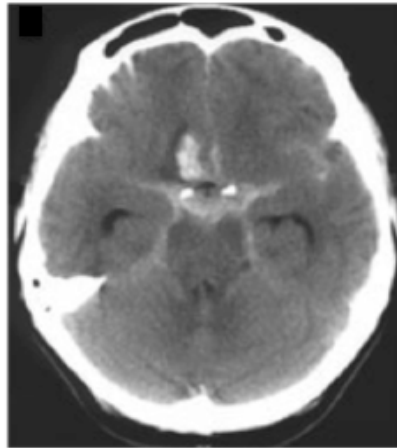


Figura 1.1 HSA espontánea con invasión parenquimatosa

Aunque con menor prevalencia que otras patologías neurovasculares, presenta una mayor morbimortalidad, afectando a una población de menor edad, con un pico de incidencia alrededor de los 55 años.

La hemorragia se debe, en la mayoría de los casos (80%), a la rotura espontánea de un aneurisma intracraneal localizado en las arterias que conforman el polígono de Willis, con predominio en el origen de los vasos principales y en las bifurcaciones mayores³.

La salida masiva de sangre invade los espacios subaracnoideos, cisternas y espacios intraventriculares, puede penetrar en el parénquima cerebral y, en ocasiones, llegar al espacio subdural.⁴ En el 15% de los casos no hay evidencia, por angiografía, de una patología vascular responsable del sangrado. Estos casos presentan frecuentemente, en la tomografía axial computarizada (TC) de cráneo, un patrón de distribución perimesencefálica,⁵ con invasión hemorrágica de cisternas supraselares, perimesencefálicas y protuberanciales (Figura 1.2). La HSAe de etiología idiopática se asocia a un mejor pronóstico funcional⁶ que las de origen aneurismático, con una tasa de mortalidad hospitalaria menor del 2,5% (Figura 1.2).

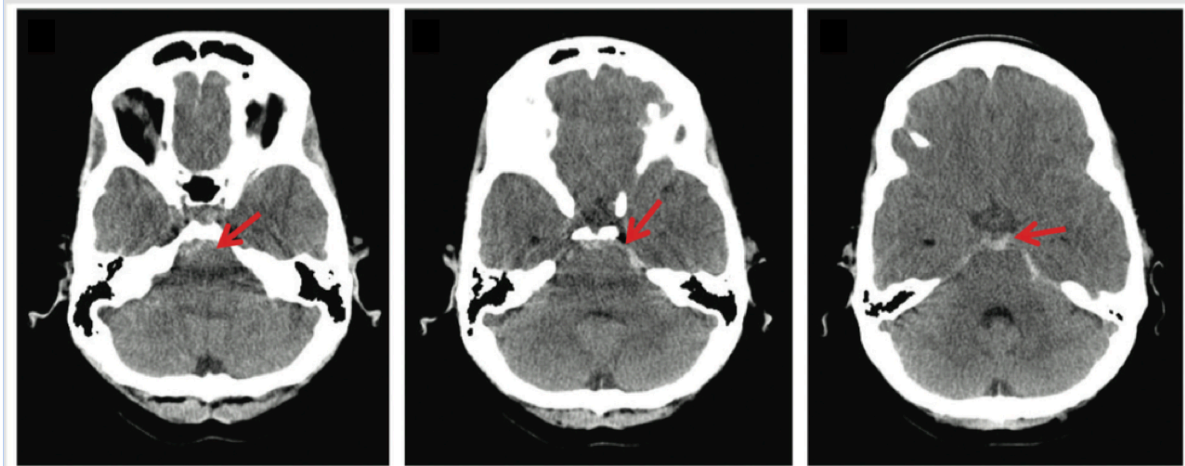


Figura 1.2.-Hemorragia Subaracnoidea idiopática con distribución perimesencefálica

1.2. Epidemiología, Incidencia y prevalencia de la HSAe.

En la revisión sistemática y meta-análisis publicada en el año 2019 por Etminan et al,⁷ sobre incidencia y prevalencia mundial de la hemorragia subaracnoidea, se señala una tasa de prevalencia bruta anual de 7,9 casos por 100.000 habitantes y año, observándose una disminución de la incidencia anual del 1,7% desde 1955 a 2014, descenso más marcado entre las poblaciones europeas y asiáticas, con excepción de Japón.

En España, se estima una prevalencia de 6.1/100.000 habitantes-año, con datos publicados en el año 2011, en una población total de 37.843.529 personas mayores de 18 años.¹⁰ También se observa una disminución en la prevalencia de HSAe en los últimos años.^{8,9}

Este descenso en la incidencia y prevalencia se acompaña de una mejoría en el pronóstico, con una disminución en la tasa de mortalidad del 17%, en las últimas décadas.¹⁰⁻¹³ Lantigua et al, publicaron en 2015,¹² un estudio sobre tasa de mortalidad hospitalaria en cuatro periodos de tiempo diferentes, desde el año 1996 al 2009, estratificando a los enfermos según el grado de la escala de Hunt y Hess (H-H) al ingreso, y observaron un descenso de la mortalidad, en los últimos años, de hasta un 20%, en el grupo de pacientes más graves, (Figura 1.3). Lovelock et al, en 2010, comparan la situación funcional, valorada con la escala de Rankin modificada (mRS), de dos series de pacientes, en dos periodos de tiempo diferentes y observan una menor mortalidad y mejores resultados funcionales en la serie más reciente (Figura 1.4).¹⁰

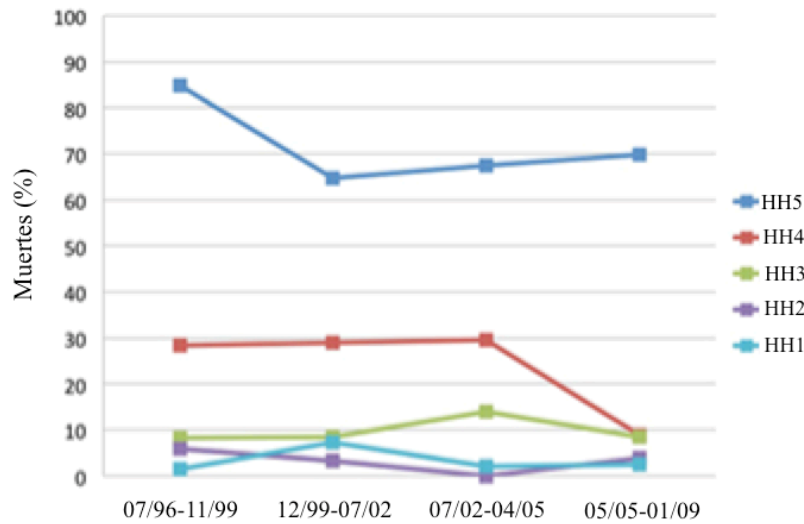


Figura 1.3 Mortalidad hospitalaria según grado de Hunt-Hess durante cuatro periodos de estudio (Lantigua et al.,2015)

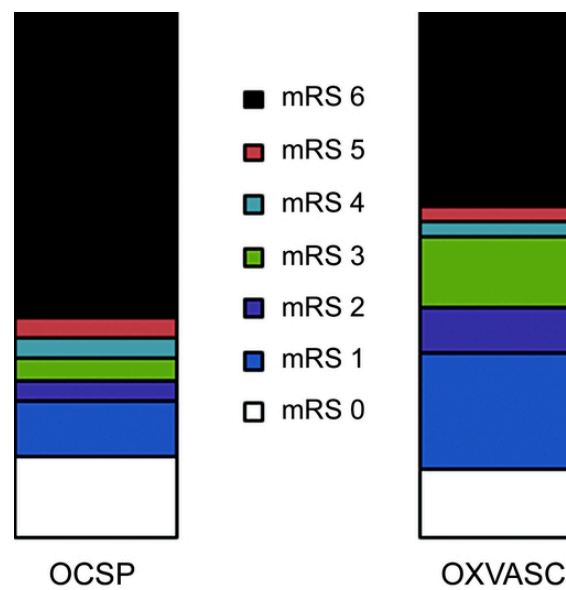


Figura 1.4. Escala modificada de Rankin (mRS) a los 12 meses del ingreso:
 Oxford Community Stroke Project (OCSP): 1981-1986
 Oxford Vascular Study (OXVASC), 2002-2008 (Lovelock et al., 2010)

Varios hechos determinan el descenso en la incidencia y en la morbimortalidad de esta enfermedad: una disminución en la prevalencia de la HTA y del tabaquismo, mejor conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad, diagnósticos más precisos y precoces, nuevos métodos de neuromonitorización, mejores tratamientos y más rápido de las complicaciones asociadas, en particular de la isquemia cerebral tardía (ICT) y la creación de centros y equipos multidisciplinares altamente especializados en

el tratamiento de esta patología. El cierre precoz del aneurisma roto ha sido, sin duda, la causa determinante fundamental de la mejoría del pronóstico en estos enfermos.¹⁴

1.3. Factores de riesgo

Una serie de factores de riesgo modificables hacen aumentar las posibilidades de presentar un aneurisma cerebral. El consumo de tabaco, alcohol, drogas y la hipertensión arterial, duplica el riesgo de presentar una HSAe.¹⁵

Factores no modificables como: la edad, sexo, raza, herencia genética y enfermedades hereditarias (Tabla 1.1) aumentan el riesgo de padecer una HSAe. Las mujeres tienen más posibilidades de sufrir la enfermedad, en una proporción de 1,6/1 sobre los varones, diferencia que aumenta a partir de los 55 años.¹⁶ Se describe una mayor prevalencia de la enfermedad entre los afroamericanos, hispanos, japoneses y fineses.¹⁷

Tabla 1.1. Factores de riesgo asociados a mayor incidencia de HSAe

1.- Modificables

Tabaco, HTA, Alcohol, Drogas.

2.- No modificables.

Edad

Sexo

Historia familiar de aneurisma intracraneal.

Poliquistosis Renal Autosómica Dominante

Ehlers-Danlos Tipo IV

Displasia Fibromuscular

Los factores genéticos como responsables de la presencia de aneurismas cerebrales, están adquiriendo mucha importancia en los últimos años. Estudios genómicos han identificado varios locus asociados a la aparición de aneurismas.¹⁸ Las guías médicas recomiendan hacer una valoración clínica a las personas que tengan antecedentes familiares de primer grado de haber tenido HSAe o de haber presentado aneurismas cerebrales.¹⁹ Se sugiere que los factores genéticos²⁰⁻²² potencian el efecto de los factores de riesgo modificables señalados anteriormente.²³

Se ha intentado relacionar determinados factores medioambientales, como el periodo estacional del año o la presión atmosférica, con la rotura del aneurisma. En un meta-análisis de 48 estudios, publicado en el año 2013, donde estaban incluidos 72.64

pacientes, se observó una débil e inconsistente relación entre los fenómenos atmosféricos y la rotura del aneurisma.²⁴ La actividad física o el esfuerzo físico preceden, en el 20% de casos,²³ a la rotura del aneurisma.

1.4. Fisiopatología del sangrado subaracnoideo.

Se pueden diferenciar tres fases en la respuesta fisiopatológica en estos pacientes.

1.4.1. Fase aguda inicial.

En condiciones normales, la presión intracraneal (PIC) oscila en unos valores entre 5-15 milímetros de mercurio (mmHg). Aumentos bruscos en el volumen intracraneal, como el producido tras un sangrado masivo, pueden aumentar la PIC por encima de los límites de compensación descritos por la ley de Monro-Kellie (Figura 1.5), provocando situaciones de hipertensión endocraneal (HEC).

La HEC disminuirá la presión de perfusión cerebral (PPC), que resulta de la diferencia entre la tensión arterial media (TAM) y la PIC, reduciendo el flujo sanguíneo cerebral (FSC) y pudiendo llevar a una situación de parada circulatoria cerebral.

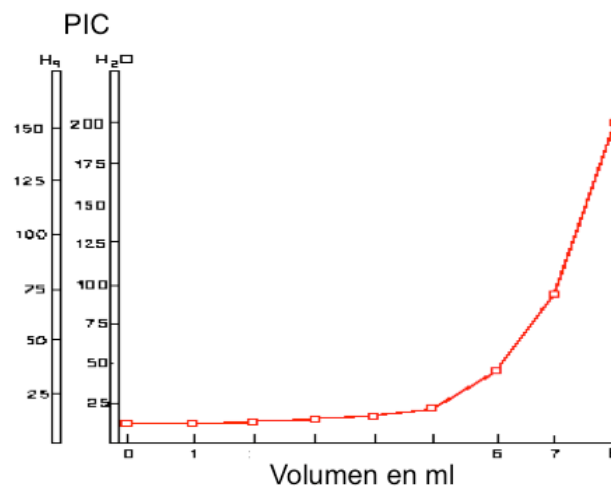


Figura.1.5 Ley de Monro-Kellie.

(PIC: presión intracraneal, ml: mililitro)

1.4.2. Lesión Cerebral Precoz (LCP)

En las horas siguientes de evolución tras la hemorragia, se suelen producir una serie de respuestas fisiopatológicas a nivel cerebral, como la pérdida de la autorregulación y vasorreactividad cerebral, una respuesta inflamatoria aguda (SRIS), lesión en células endoteliales, gliales y neuronas con muerte celular directa o retrasada (apoptósica), alteración de la barrera hematoencefálica (BHE), edema cerebral, aparición de ondas de despolarización cortical propagada, trombosis en la microcirculación cerebral, excitotoxicidad, etc. Estas diferentes vías de respuesta a la hemorragia aguda serán responsables de la Lesión Cerebral Precoz (LCP) ²⁵ (Figura 1.6).

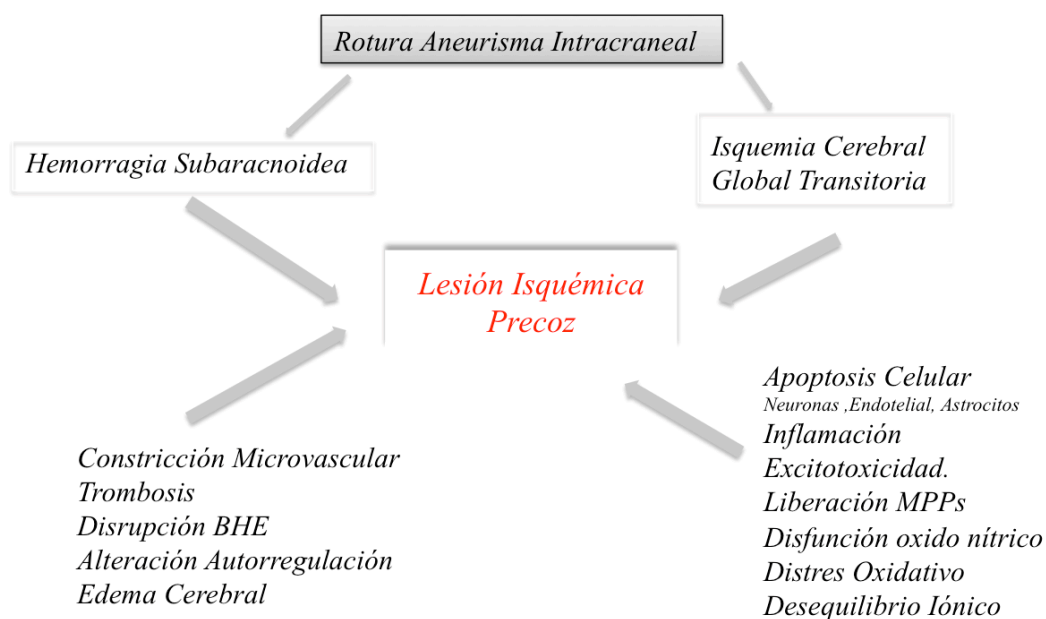


Figura.1.6.- Respuesta fisiopatológica de la lesión cerebral precoz

(BHE: barrera hematoencefálica, MMP: metaloproteasas de matriz extracelular, NO: óxido nítrico)

Una autorregulación cerebral intacta permite una perfusión cerebral adecuada. En condiciones normales (Figura 1.7), el FSC se mantiene constante dentro de un rango de TAM entre 60-160 mmHg; la pérdida de autorregulación cerebral hace que el FSC sea dependiente de la tensión arterial (TA), de tal manera que cambios extremos de la TA, crearán situaciones de oligoemia o hiperemia cerebral.

La LCP al provocar la pérdida en la autorregulación y del acoplamiento metabólico cerebral, favorecerá situaciones de perfusión cerebral inadecuada tanto a nivel regional o global, creando situaciones de isquemia o hiperemia.²⁶ El mantenimiento de una mala perfusión generará un déficit continuado de oxígeno celular que puede llevar a la muerte celular retrasada por apoptosis.

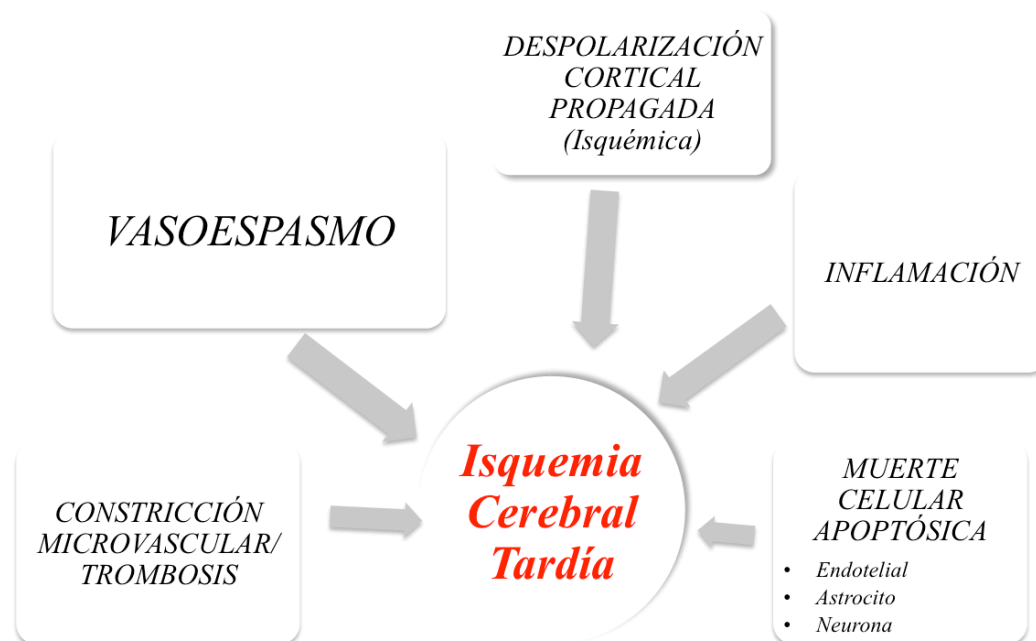


Figura 1.8.-Vías fisiopatológicas responsables de la ICT.
(ICT: isquemia cerebral tardía)

La ICT constituye un síndrome clínico muy reconocido y frecuente en estos pacientes, el cual ha recibido diversas denominaciones. En la reunión de expertos del año 2010, se decidió utilizar el término de ICT y definirlo como: “la presencia de un cuadro clínico de deterioro neurológico focal (como hemiparesia, afasia, apraxia, hemianopsia o negligencia) y / o difuso (con una disminución de al menos 2 puntos en la Escala de comas de Glasgow, ya sea en la puntuación total o en uno de sus componentes individuales). El cuadro clínico debe durar al menos una hora y no ser atribuido a otras causas, siendo éstas descartadas por evaluación clínica, tomografía computarizada o resonancia magnética del cerebro y estudios de laboratorio apropiados”³⁵ (Tabla 1.2).

También, en dicha reunión de expertos, se recomendó reservar el término de *vasoespasm*, para denominar al vasoespasm radiológico, definido como un estrechamiento de las principales arterias cerebrales, observado por angiografía, angiografía por tomografía computarizada (AngioTC) o angiografía por resonancia magnética (AngioRM), o por un aumento de las velocidades de flujo sanguíneo cerebral, medido por Doppler Transcraneal³⁶ (DTC).

Tabla 1.2. Definición de vasoespasmo radiológico, isquemia cerebral tardía e infarto (Vergouwen et al., 2010)

VASOESPASMO ANGIOGRÁFICO CEREBRAL
Estrechamiento focal o generalizado de las principales arterias cerebrales visualizadas en angiografía por catéter, AngioTC, AngioRM, basado en la medición de la velocidad media del flujo sanguíneo cerebral obtenida por ecografía doppler transcraneal.
ISQUEMIA CEREBRAL TARDÍA
Déficit neurológico focal (síntomas nuevos o empeoramiento de las manifestaciones detectadas) o global (disminución del nivel de conciencia de más de 2 puntos en la escala GCS) con la siguiente característica: <p style="margin-left: 40px;">Atribuible a un episodio de isquemia De más de una hora de duración No atribuible a otra causa tras valoración clínica, de laboratorio y de neuroimagen No es consecuencia de un tratamiento previo</p>
INFARTO CEREBRAL TARDÍO
Infarto cerebral visualizado en TC o RM craneal realizado en las primeras seis semanas después de la oclusión del aneurisma: <p style="margin-left: 40px;">No está presente en la prueba de imagen realizada 24-48 horas después del procedimiento de oclusión del aneurisma No relacionado con otras causas, como tratamiento del aneurisma (catéter de drenaje ventricular, cambios postquirúrgicos) o la presencia de hematomas intraparenquimatosos.</p>

(GCS: escala de comas de Glasgow, TC: tomografía axial computarizada, RM: resonancia magnética)

Más del 30% de los pacientes sufrirán, durante su evolución, un deterioro de su estado neurológico, siendo responsable la ICT, la mayor parte de las veces.³⁷ El cuadro clínico de ICT se suele presentar a partir del día tercero o cuarto de evolución, siendo excepcional su presencia más allá de la tercera semana de evolución.

En la figura 1.9 se esquematiza las respuestas fisiopatológicas desencadenadas por la LCP, a partir de las cuales se generan una serie de efectos y respuestas en cascada, responsables de la ICT.

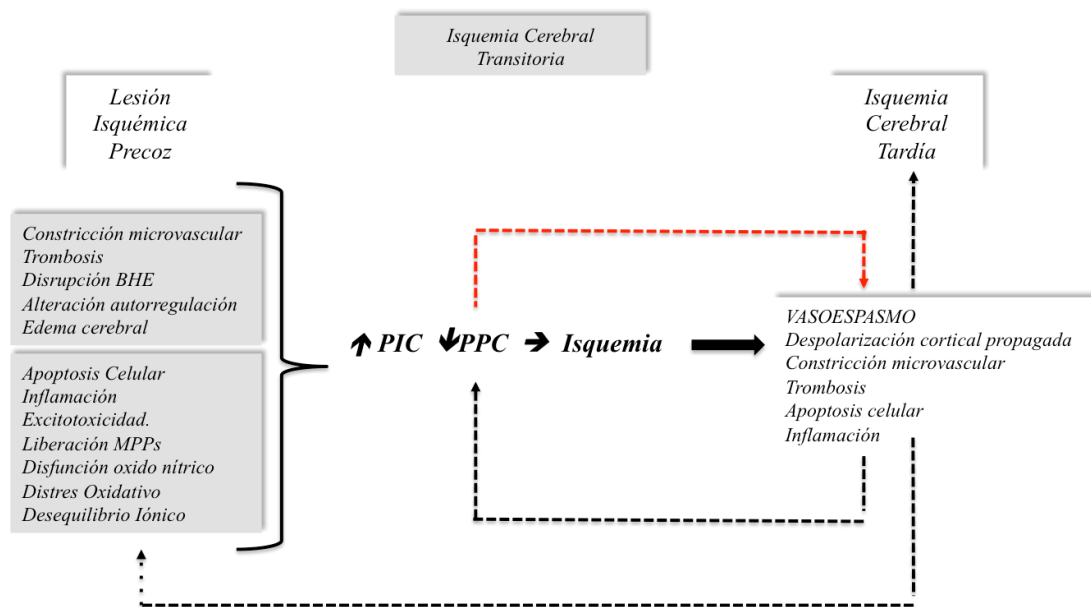


Figura. 1.9. Vías de respuestas fisiopatológicas desencadenadas por la HSAe

(PIC: presión intracraneal, PPC: presión perfusión cerebral, BHE: barrera hematoencefálica, MPP: metaloproteasas de matriz extracelular, NO: óxido nítrico, HSA: hemorragia subaracnoidea espontánea)

1.5. Diagnóstico

El diagnóstico de la HSAe se basa en criterios clínicos y radiológicos.

1.5.1. Presentación clínica

La HSAe constituye una patología neurovascular grave, poco frecuente, de aparición súbita y, en ocasiones, difícil de sospechar y diagnosticar. Se estima que entre el 12%-53% de los casos sufrirán un retraso en su diagnóstico, lo que implica un mayor riesgo de resangrado y de complicaciones en general, y un peor pronóstico.^{38,39,43}

La aparición de una cefalea intensa, inusual, de instauración súbita, continua, “como un trueno” (thunderclap headache), constituye la sintomatología clásica asociada a la rotura del aneurisma. Cefalea que no suele ceder, o lo hace parcialmente, tras la administración de analgésicos y antiinflamatorios y que suele empeorar tras esfuerzos, movimientos bruscos o maniobras de Valsalva. El cuadro de cefalea constituye, por sí

mismo, una emergencia médica por la alta sospecha que se debe tener de ser causada por una HSAe.⁴⁰ Esta cefalea se suele acompañar de diversa sintomatología: náuseas, vómitos, fotofobia, rigidez de nuca o dolor cervical, focalidad neurológica, crisis convulsivas, síncope, fluctuaciones del estado de conciencia, coma o muerte súbita. En un 20% de casos se describe un cuadro clínico previo, de cefalea menor, conocido como *dolor de cabeza centinela o hemorragia centinela*, causado por la expansión progresiva del aneurisma no roto o por un pequeño sangrado local regional.⁴¹

La sola presencia de cefalea, sin otra sintomatología acompañante, puede dificultar el diagnóstico, ya que solo el 2% de los dolores de cabeza intensos pueden ser debidos a una HSAe. En aquellos pacientes donde exista alta sospecha diagnóstica, con pocos datos clínicos, puede ser útil aplicar la regla de hemorragia subaracnoidea de Ottawa³⁸ (Tabla 1.3), basada en seis criterios clínicos, para orientar el diagnóstico médico y apoyar la realización de pruebas complementarias (TC, RM, angioTC, etc.).

Tabla 1.3. Regla de Ottawa de sospecha clínica de hemorragia subaracnoidea.

<i>Cefalea en trueno (pico máximo de intensidad inmediatamente)</i>
<i>Edad \geq 40 años</i>
<i>Pérdida de conciencia presenciada</i>
<i>Inicio durante o tras esfuerzo</i>
<i>Síntomas de dolor o rigidez de cuello</i>
<i>Limitación de la flexión del cuello en el examen</i>

La mayoría de los síntomas observados en la HSAe son consecuencia de un aumento súbito de la PIC, producida tras la extravasación de sangre en el espacio subaracnoideo.³² En la exploración del fondo de ojo es frecuente observar la presencia de hemorragias intraoculares retinianas (síndrome de Terson), subhialoideas o prerretinianas, indicativas de episodios de HEC.⁴²

1.5.2 Presentación radiológica

La TC simple de cráneo es la prueba radiográfica disponible, más rápida y adecuada para el diagnóstico de HSAe (Fig. 1.10). Realizada dentro de las primeras seis horas del inicio del cuadro, presenta una sensibilidad diagnóstica del 100%³³ y especificidad del

99%.^{39,44,45} Esta precisión diagnóstica disminuirá conforme pasan las horas, por redistribución y reabsorción de la sangre del espacio subaracnoideo.⁴⁶

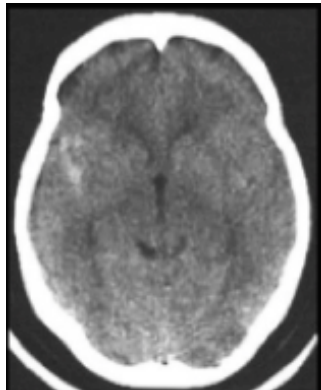


Figura.1.10. TC simple de cráneo con sangrado subaracnoideo.

En los casos donde no hay evidencia de sangrado en el TC y persista la sospecha diagnóstica de HSAe, las guías de práctica clínica recomiendan, como procedimiento diagnóstico, realizar una punción lumbar (PL).^{47,48,49}

La resonancia magnética (RM) de cráneo, por su especial detección de los depósitos de hemosiderina, tiene mayor sensibilidad diagnóstica que la TC, en la fase subaguda o crónica de la enfermedad. La RM también puede ayudar a identificar otras patologías responsables del sangrado subaracnoideo, como malformaciones arteriovenosas, procesos inflamatorios de etiología diversa, neoplásicas, etc.⁵⁰

1.5.3. Identificación del sangrado.

Una vez establecido el diagnóstico de HSAe, es fundamental localizar la fuente del sangrado y determinar las características anatómicas del aneurisma, para proceder a su tratamiento. La Angiografía por sustracción digital (ASD) y la angiografía rotacional con reconstrucción 3D (AR3D), constituyen el “estándar de oro” de las imágenes vasculares. Estas técnicas proporcionan una buena resolución de imagen, dan información dinámica del flujo sanguíneo, permiten la correcta localización del aneurisma así como determinan sus características anatómicas. El estudio de las neuroimágenes obtenidas se considera, casi indispensables, para la planificación del tratamiento de los aneurismas.^{51,52}

La angiografía por tomografía computarizada (AngioTAC) constituye una técnica de neuroimagen poco invasiva, de rápida ejecución, y que permite hacer estudios de

perfusión cerebral. Cuando se compara, como técnica alternativa, a la ASD o AR3D para la detección del aneurisma, muestra una alta sensibilidad⁵² pudiendo sustituir, en ocasiones, a la ASD como técnica para identificar el aneurisma y programar su tratamiento. Su utilidad diagnóstica es cada vez mayor, especialmente si se asocia a estudios de perfusión cerebral. La angioTC, actualmente, no suele detectar aneurismas menores de 4 mm, o aquellos localizados cerca de la base del cráneo o de prominencias óseas.⁵³

En los pacientes con diagnóstico inicial de HSAe idiopática, se recomienda repetir los estudios de neuroimagen a partir del 7º día de evolución, ya que se han descrito, en el 10% de casos, aneurismas⁵⁴ no evidenciados en los primeros estudios radiológicos. También se recomienda realizar pruebas de resonancia magnética (RM) de troncoencéfalo y médula cervical, en aquellos pacientes donde existan dudas diagnósticas, para descartar otras posibles causas de sangrado.¹⁷

1.6. Neuromonitorización.

La correcta monitorización neurológica debe incluir la medida de diferentes parámetros fisiológicos y clínicos relacionados con el funcionamiento y la actividad cerebral. La neuromonitorización multimodal (Tabla 1.4), tanto en sus formas invasivas como no invasivas, puede resultar muy útil para la prevención y detección de las complicaciones que suelen presentar estos pacientes y en especial en la detección precoz de la ICT y de la hipoxia tisular.

Dentro de las medidas de neuromonitorización utilizadas en el paciente con HSAe podemos señalar: (Tabla 1.4)

- Exploración clínica neurológica: Sigue siendo el método recomendado para la detección precoz de ICT en los pacientes con HSAe ingresados con buen estado de conciencia.
- Presión Perfusión Cerebral (PPC): Monitoriza el estado y compromiso de la perfusión cerebral. La PPC es el resultado de la diferencia entre los valores de la TAM y la PIC.
- Saturación yugular de oxígeno (SjO₂): Mide el grado de desaturación de oxígeno (O₂) en la sangre venosa a nivel del golfo de la yugular. Una mayor desaturación es indicativa de una mayor demanda cerebral de O₂.

- Presión tisular de O₂, (PtiO₂): Cuantifica la presión parcial de O₂ medida en el espacio intersticial cerebral.
- Electroencefalografía (EEG) continua: Monitoriza la actividad eléctrica cerebral y puede informar de la presencia de actividad comicial.
- Espectroscopía transcutánea cercana al infrarrojo (NIRS): Mide el grado de saturación de O₂ sanguínea cortical por vía transcutánea.
- Ecografía Doppler Transcraneal: Mide la velocidad del FSC, su morfología y la resistencia al flujo en las arterias cerebrales principales.
- Microdiálisis cerebral: Registra la concentración de los componentes bioquímicos del espacio intersticial, tanto habituales; lactato, piruvato, glucosa, como aquellos derivados de la respuesta inflamatoria: TNF- α , interleukinas-6, metaloproteasas de matriz etc.⁵⁵ Un aumento en la concentración de lactato o un aumento del cociente lactato/ piruvato debe hacer sospechar una situación de isquemia cerebral.⁵⁶

Tabla 1.4. Procedimientos y técnicas de neuromonitorización

<i>1.- Valoración clínica</i>	<i>2.- Hemodinámica cerebral</i>
- Reactividad oculopupilar	-PIC
- Reactividad motora	- PPC
- Reflejos troncoencéfalo	- Flujo sanguíneo cerebral
- Patrón respiratorio	- Doppler transcraneal
- Escala comas de Glasgow	
<i>3.- Tomografía axial computarizada</i>	<i>4.- RMN</i>
<i>5.- Metabolismo cerebral</i>	<i>6.- Función cerebral</i>
- SjO ₂	-Electroencefalografía
- PtiO ₂	- Potenciales evocados
- Microdiálisis	
- NIDS	

(PIC: presión intracraneal, PPC: presión perfusión cerebral, SjO₂: saturación yugular de oxígeno, PtiO₂: presión tisular de oxígeno, RMN: resonancia magnética, NIDS: Espectroscopía transcutánea cercana a infrarrojos)

La Ecografía Doppler Transcraneal (DTC) constituye un procedimiento de monitorización especialmente importante, muy recomendado para el diagnóstico y seguimiento del vasoespasmio cerebral.⁵⁷ Presenta, sin embargo, ciertas limitaciones como el no detectar el vasoespasmio en ramas vasculares distales o el no valorar

adecuadamente los resultados relacionado por falta de experiencia del profesional o por limitaciones técnicas.⁵⁸ (Figura 1.11)

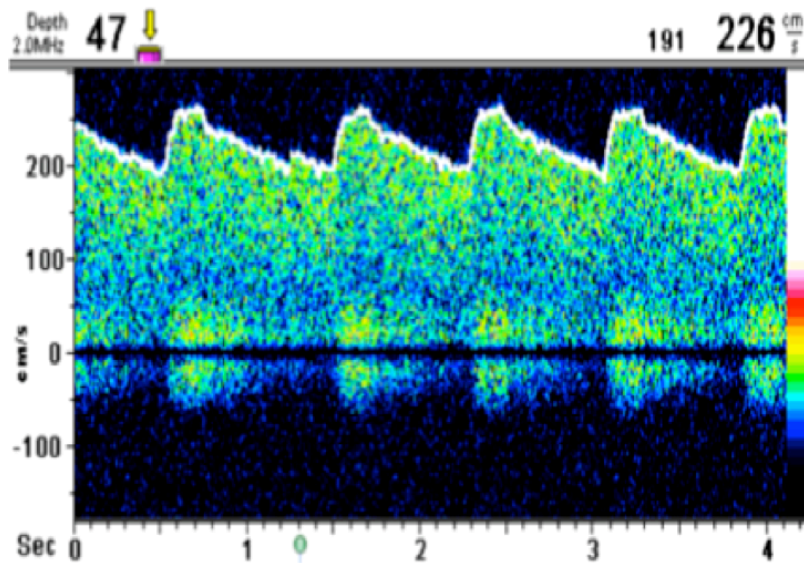


Figura. 1.11. Doppler transcranial con insonación de arteria cerebral media

En un estudio sobre la detección de vasoespasmo en HSAe, se comparó la arteriografía cerebral, utilizada como patrón oro, con el DTC y con el Doppler duplex transcranial (DTCC).⁵⁹ Los valores predictivos positivos y negativos tanto del DTC como del DTCC con respecto a la arteriografía fueron muy similares. En aquellos registros donde se obtenían velocidades altas, tanto el DTC como el Doppler dúplex resultaron técnicas válidas para identificar a los pacientes con vasoespasmo; sin embargo, cuando las velocidades detectadas eran bajas, no podía descartarse la posibilidad de que existiera vasoespasmo radiológico. La ventana ósea transtemporal fue la más utilizada, siendo la arteria cerebral media (ACM) la más insonizada. El Doppler dúplex color transcranial (DTCC) mejora la precisión diagnóstica del DTC al poderse corregir el ángulo de insonación durante su realización.

1.7. Complicaciones neurológicas y sistémicas de la HSAe (Tabla 1.5)

Tabla 1.5. Complicaciones neurológicas y sistémicas en la HSAe

<i>COMPLICACIONES DE LA HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA</i>	
<i>NEUROLÓGICAS</i>	<i>SISTÉMICAS</i>
<i>FASE INICIAL</i>	
<i>Hipertensión endocraneal</i>	<i>Cardiopatía por estrés.</i>
<i>Hidrocefalia aguda</i>	<i>Edema pulmonar</i>
<i>Convulsiones</i>	<i>Arritmias</i>
	<i>Hipertensión arterial</i>
<i>FASE TARDÍA</i>	
<i>Hipertensión endocraneal</i>	<i>Alteraciones electrolíticas</i>
<i>Resangrado</i>	<i>Anemia</i>
<i>Hidrocefalia tardía</i>	<i>Tromboembolismo</i>
<i>Convulsiones</i>	<i>Fiebre (central/ infecciosa).</i>
<i>Isquemia Cerebral Tardía / Vasoespasmo</i>	

1.7.1. Complicaciones Neurológicas.

1.7.1.1. Hipertensión Endocraneal (HEC)

Más del 50% de los pacientes ingresados por HSAe presentaran durante su evolución, episodios de HEC. Este porcentaje suele ser mayor en el grupo de pacientes ingresados con un grave deterioro de su nivel de conciencia.⁶⁰ Si bien el aumento puntual de PIC pueden obedecer a causas sistémicas como, fiebre, agitación, hipoxia, hipercapnia, etc, la presencia de ondas de presión intracraneal (ondas A y B de Lundberg), o aumentos mantenidos de PIC, deben hacer sospechar una causa neurológica responsable, como hidrocefalia aguda, edema cerebral, infarto, hematoma, resangrado, etc.

La HEC, al comprometer la presión de perfusión cerebral (PPC), aumenta el riesgo de isquemia cerebral, lo que constituye una urgencia médica que requiere un tratamiento inmediato. La craniectomía descompresiva, como medida para el tratamiento de la HEC refractaria, mejora la supervivencia en el grupo de pacientes que ingresan inicialmente

en buena situación clínica (WFNS 1-3) y que sufre posteriormente, durante su evolución, HEC refractaria.^{61,62}

1.7.1.2. Resangrado

Se estima que entre el 8-23% de los pacientes volverán a sangrar dentro de las 72 horas siguientes al ingreso. El riesgo de resangrado va a depender, directamente, del tiempo que se retrase el cierre del aneurisma.^{63,64} Presentar un mayor riesgo de resangrado los pacientes ingresados con mayor deterioro neurológico (WFNS 4-5); también presentan alto riesgo de resangrado los aneurismas grandes o los pacientes hipertensos o en tratamiento con anticoagulantes o antiagregación plaquetaria.^{65, 66}. Se estima una alta mortalidad en el grupo de resangrado, entre el 20%-60%.^{14,67}

Las guías de actuación médica^{47,48,49} recomiendan, como medidas para la prevención del resangrado, el control estricto de la tensión arterial sistólica (TAS) al ingreso y la oclusión temprana del aneurisma, preferentemente dentro de las primeras 72 horas, con independencia del tipo de procedimiento empleado para su cierre.

Las guías médicas⁴⁷⁻⁴⁹ también hacen una débil recomendación en el uso de antifibrinolíticos (ácido épsilon-aminocaproico o Tranexámico), durante un corto periodo de tiempo (24-48 h), en aquellos pacientes donde no es posible el cierre precoz del aneurisma. Su uso se asocia a una disminución de la mortalidad, aunque no a una mejoría en el pronóstico.⁶⁸ Una revisión sistemática realizada con la colaboración Cochrane⁶⁹ sobre el uso de antifibrinolíticos en la HSAe señala que, si bien el uso de antifibrinolíticos reduce la incidencia de resangrado, aumentan la posibilidad de infartos isquémicos, sobre todo en aquellos pacientes donde se prolonga su uso, recomendando individualizar este tipo de tratamiento.

1.7.1.3. Hidrocefalia

La hidrocefalia aguda definida exclusivamente como una dilatación aguda del sistema ventricular en el TC, suele estar presente en el 20-30 % de los pacientes con HSAe.^{70,71} Su presencia se suele acompañar de una clínica neurológica diversa como: deterioro del nivel de conciencia, alteración de la mirada conjugada, hipertensión, delirio, etc, pudiendo ser asintomática en ocasiones.

Se recomienda la colocación de un drenaje ventricular externo (DVE) en los pacientes que ingresen con un grado ≥ 2 de la escala WFNS, y con signos de hidrocefalia en

TC.⁷² La colocación del DVE antes del cierre del aneurisma puede aumentar, hasta en un 1%-43%,⁷² el riesgo de resangrado, por descompresión brusca.

Es frecuente observar en los TC de control de los pacientes con DVE, pequeños focos hemorrágicos a lo largo del trayecto de inserción del catéter,⁶³ habitualmente asintomáticos.

Las complicaciones infecciosas: meningitis, ventriculitis, presentes en un 8% de casos están relacionadas con el tiempo de permanencia del drenaje, por lo que se debe intentar la retirada del drenaje ventricular lo antes posible. En los casos donde no sea posible su retirada y persista la hidrocefalia, se valorará la colocación de un drenaje permanente ventrículo-peritoneal. El 7% de 10.807 pacientes ingresados por HSAe de una serie australiana, publicada en el año 2013, requirieron drenaje ventricular permanente.⁷³

El DVE podrá servir para monitorizar la PIC, siendo útil para drenar líquido cefalorraquídeo (LCR) en situaciones de HEC.⁷⁴ El 30% de los casos de hidrocefalia asintomática o poco sintomática, se suelen resolver de forma espontánea sin necesidad de drenaje.⁷⁶

1.7.1.4. Convulsiones.

Se estima que entre 1%-28% de pacientes tendrán crisis comiciales antes del cierre del aneurisma y que un 2% de los pacientes,^{77,78} presentarán crisis durante el periodo de hospitalización.

Jaja et al, publicaron en el año 2017 la escala SAFARI,⁷⁹ como predictiva de riesgo de aparición de crisis comiciales durante el periodo de hospitalización. Dicha escala está compuesta de cuatro variables: edad, presencia de hidrocefalia al ingreso, localización del aneurisma y presencia de crisis antes del ingreso, estimándose un riesgo de aparición de crisis entre el 3% y el 22% según puntuación. Puede ser una escala de utilidad clínica de predicción de riesgo de crisis comicial.

La monitorización electroencefalográfica (EEG) continua, utilizada en los pacientes ingresados con grave deterioro del nivel de conciencia, documenta un 7% de crisis o estados epilépticos no convulsivos.^{80,81} Se recomienda la monitorización EEG continua en los pacientes graves o en aquellos que sufran un deterioro de su situación neurológica durante su evolución sin causa evidente. La frecuencia y duración de las descargas epileptiformes se asocian a una mayor incidencia de ICT^{82,83} y un peor pronóstico.

Diferentes factores se relacionan con la aparición de crisis comiciales en estos pacientes : HSAe de alto grado (WFNS 4 -5), pacientes más jóvenes, presencia de una capa gruesa hemorrágica o hematomas intracraneales, subdurales o infartos, tamaño del aneurisma y los procedimientos quirúrgicos.^{77,84,85}

No está recomendado el tratamiento profiláctico de las crisis, al no observarse una mejoría en el pronóstico y por los efectos negativos de estos fármacos. Puede estar indicado su uso temporal, de forma preventiva hasta el cierre del aneurisma, en los pacientes con factores de riesgo.⁴⁷ El tratamiento anticomicial prolongado estará indicado en los pacientes con antecedentes de epilepsia o en aquellos que presenten crisis durante su evolución.

El uso de fenitoina, como fármaco anticomicial, no se recomienda por observarse en el grupos de pacientes tratados, una peor recuperación neurocognitiva. Este fármaco, al aumentar la actividad de la enzima CYP450 hepática, puede hacer disminuir los niveles plasmáticos de nimodipina.⁸⁶

1.7.1.5. Isquemia Cerebral Tardía/ Vasoespasmo

Se estima que una tercera parte de los pacientes ingresados sufrirán un deterioro neurológico durante su evolución, siendo la ICT la causa más importante. Su presencia aumenta la morbilidad y mortalidad entre los pacientes que sobreviven a la reparación del aneurisma.^{37,87-89}

Es fundamental hacer un diagnóstico precoz de la ICT, al ser esta una complicación con graves consecuencias clínicas y potencialmente reversible. En el grupo de pacientes ingresados con buen nivel de conciencia, la exploración neurológica es el procedimiento más preciso para su detección y diagnóstico, sin embargo, resulta especialmente difícil su diagnóstico clínico en el grupo de pacientes con grave deterioro del nivel de conciencia (WFNS 4-5).^{44,90}

La presencia de vasoespasmo, presente en el 70% de los pacientes con HSAe (Figura 1.12), se relaciona estrechamente con la ICT, aunque solo el 20-30% de los pacientes^{91,92} con vasoespasmo presentarán clínica de ICT y en el 5-10% de los casos de ICT^{93,94} no suele haber evidencia previa de vasoespasmo angiográfico. También la presencia de ICT se ha relacionado con otras posibles causas como: presencia de CSD, microtrombosis vascular, lesión endotelial con disfunción vascular u otros factores que comprometan el flujo cerebral.²⁸

Los pacientes ingresados con grave deterioro del nivel de conciencia (WFNS 4-5),⁹⁵ con hemorragias masivas, aneurismas mayores de 5 mm de diámetro y los localizados en arteria carótida interna (ACI) o en la arteria cerebral anterior (ACA),^{1,92} suelen tener un mayor riesgo de presentar ICT.

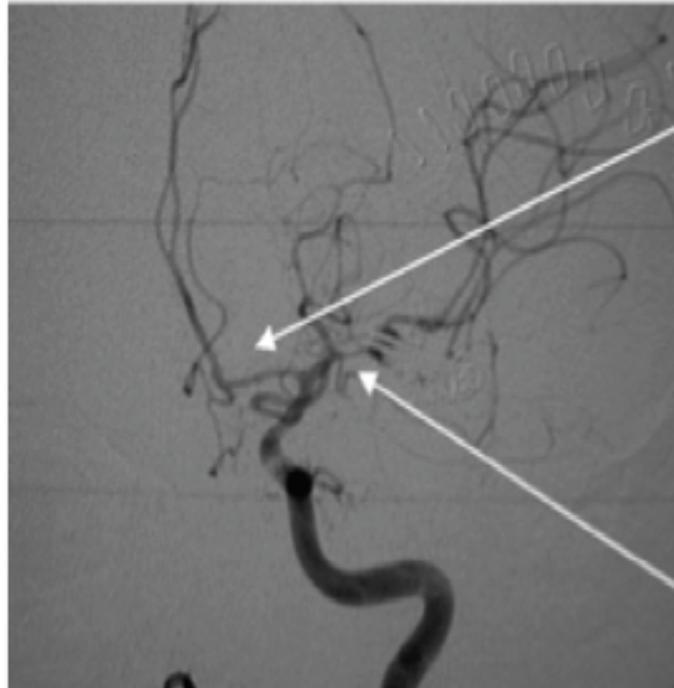


Figura. 1.12. Angiografía de arterias cerebrales con vasoespasmo severo

Las guías clínicas⁴⁷⁻⁴⁹ recomiendan el uso del DTC como técnica de monitorización, para la detección y monitorización del vasoespasmo^{17,34,96}. Esta técnica presenta ciertas limitaciones al no detecta vasoespasmo en arterias de pequeño diámetro y tampoco ha demostrado que su uso tenga una especial incidencia sobre el pronóstico en estos enfermos.⁸⁶

Es recomendable hacer un DTC inicial, una vez esté estabilizado el paciente, que servirá de referencia para estudios posteriores. El DTC registra la velocidades del flujo sanguíneo cerebral (FSC), así como la resistencia al flujo. Suele utilizarse el índice Lindgaard (IL), que resulta de dividir las velocidades de flujo obtenidas en arterias intracraneal por las velocidades en carótida interna extracraneal, para diferenciar la presencia de vasoespasmo de un cuadro de hiperemia por alteración de la vasorreactividad cerebral. El DTC también permitirá hacer estudios de autorregulación y vasorreactividad cerebral.

En la tabla 1.6 se recogen distintos valores de velocidad de FSC, el IL y su interpretación diagnóstica, registrados en la arteria cerebral media (ACM). Velocidades media ≤ 120 cm/seg en el territorio de la ACM excluyen, prácticamente, la presencia de vasoespasma,^{92,97,98} y velocidades superiores a 120cm/seg deben advertir de riesgo de vasoespasma y de ICT.

Tabla 1.6. Valor de la velocidad en ACM medida por DTC

<i>Velocidad media ACM</i>	<i>Índice Lindergaard (ACM/ACI)</i>	<i>Interpretación</i>
<i><120 cm/s</i>	<i><3</i>	<i>Normal</i>
<i>120-150 cm/s</i>	<i>3-4,5</i>	<i>Vasoespasma leve</i>
<i>150-200 cm/s</i>	<i>4,5-6</i>	<i>Vasoespasma moderado</i>
<i>> 200</i>	<i>>6</i>	<i>Vasoespasma grave</i>

(ACM: arteria cerebral media, ACI: arteria carótida interna)

La escala de Vasograde⁹⁹ (Tabla 1.7), utilizada para predecir el riesgo de ICT, combina la situación clínica del paciente, valorada con la escala de la WFNS, con la escala radiológica modificada de Fisher (mFS).¹⁰⁰⁻¹⁰² Su utilidad es limitada por presentar una baja precisión diagnóstica.¹⁰³

Tabla 1.7. ESCALA VASOGRADE

<i>VASOGRADE</i>	<i>WFNS</i>	<i>mFisher</i>	<i>OR</i>
<i>Verde</i>	<i>1- 2</i>	<i>1- 2</i>	<i>1</i>
<i>Amarillo</i>	<i>1- 3</i>	<i>3- 4</i>	<i>1.31</i>
<i>Rojo</i>	<i>4-5</i>	<i>Cualquiera</i>	<i>3.19</i>

(WFNS: escala World Federation of Neurosurgical Societies, OR: odds ratio)

Otros procedimientos empleados para la detección del vasoespasma, incluyen la angiografía por tomografía computarizada (angioTC) y la angiografía por resonancia magnética (angioRM). Ambas técnicas permiten valorar tanto el estado de la macro como de microcirculación cerebral y hacer estudios de perfusión cerebral. Son técnicas

que requieren equipos precisos y médicos especialistas cualificados para interpretar los resultados.

El grado de concordancia entre el DTC y la AngioTC para la detección de vasoespasmos es muy diversa.^{104,105} Si bien la AngioTC es superior al DTC en la detección de vasoespasmos, ambas pruebas tienen poco valor predictivo para el diagnóstico de ICT.

En pacientes con HSAe grave (WFNS 4-5) y sospecha de ICT, donde la exploración neurológica tiene poca precisión, se recomienda hacer, como pruebas diagnósticas, estudios TC, angioTC y perfusión-TC.^{48,56} La presencia de imágenes de isquemia o infarto cerebral en TC posteriores al del ingreso, suele sugerir como causa responsable, a la ICT.³⁵

1.7.2. Complicaciones Sistémicas

1.7.2.1. Disfunción Cardiopulmonar.

Dentro del espectro clínico que presentan estos pacientes, se describe un cuadro de disfunción cardiopulmonar grave, como consecuencia de la descarga masiva de catecolaminas endógenas en respuesta a la HEC.¹⁰⁶ Esta descarga masiva de catecolaminas bloqueará los receptores simpáticos cardiacos, causando una depresión miocárdica severa, pero reversible, de la contractilidad miocárdica, que puede llevar a ocasionar un cuadro clínico de edema agudo de pulmón (EAP) o shock cardiogénico. También suele observarse alteraciones electrocardiográficas del ritmo, frecuencia cardíaca, y de la repolarización (Figura 1.13) que, en ocasiones, simulan una lesión coronaria. En estudios post-mortem, suelen aparecer bandas aisladas de necrosis miocárdicas, sin observarse lesiones graves en el árbol coronario.



Figura. 1.13. ECG de un paciente con HSAe en fase aguda donde se observan alteraciones del ritmo cardiaco (taquicardia sinusal, HBA) y de la repolarización.

Por ecocardiografía se muestran áreas de hipocinesia global o segmentaria, sin un patrón ecográfico que haga sospechar lesión coronaria. En ocasiones, se observa imágenes de balonización acinésica apical, patrón conocido como síndrome de discinesia apical transitoria (SDAT) o cardiomiopatía de Takotsubo.^{107,108}

La descarga simpática desencadenada por el aumento de la PIC puede producir vasoconstricción pulmonar y edema pulmonar no cardiogénico, al aumentar la presión hidrostática intravascular y la permeabilidad vascular (Figura 1.14).



Figura. 1.14. RX tórax con imágenes compatible con EAP

1.7.2.2. Alteraciones Hidroelectrolíticas.

Las alteraciones hidroelectrolíticas constituyen una de las complicaciones más frecuentemente observadas en los pacientes neurocríticos. Más del 30% de pacientes con HSEe presentarán cuadros de disnatremia durante su evolución, siendo la hiponatremia el trastorno electrolítico más frecuente.^{109,110}

La lesión cerebral precoz (LCP) puede ser la causa responsable, al lesionar de forma directa o por compresión, estructuras del hipotálamo anterior. También la hidrocefalia aguda, el acúmulo de sangre en cisternas basales, los hematomas intracraneales y la herniación por edema cerebral, pueden lesionar estructural hipodiasisarias adyacentes y provocar el cuadro de disfunción hipotalámica grave.

La descarga inadecuada de hormona antidiurética (ADH) o un aumento de la liberación del péptido natriurético cerebral y auricular, provocarán un cuadro de hiponatremia, asociada a normovolemia o a discreta hipovolemia según la causa.^{82, 111} Se puede presentar un cuadro de diabetes insípida con hipernatremia por destrucción de los

núcleos hipofisarios productores de ADH. El uso de soluciones hipertónicas, sobre todo hipersalinas, puede ser causa yatrogénica de hipernatremia.⁸²

1.7.2.3. Otras complicaciones

La fiebre suele estar presente en el 70% de los pacientes con HSAe. Esta puede ser de origen central, formando parte de un cuadro del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), o consecuencia de un proceso infeccioso. Su presencia aumenta el riesgo de ICT y empeora el pronóstico.^{1,82}

En los pacientes más graves se observa con frecuencia durante su evolución, una anemia progresiva. Se recomienda, aunque con controversia al respecto, mantener los niveles de Hb plasmática ≥ 10 gramos /decilitro,¹¹² para asegurar un adecuado transporte de oxígeno.

Los controles glucémicos se establecerán en función de los protocolos utilizados en cada centro evitando, especialmente, situaciones de hipoglucemia.

El riesgo de trombosis venosa profunda (TVP) y tromboembolismo de pulmón es similar al de los pacientes críticos en general.¹¹³ Se recomienda hacer profilaxis de TVP con medias y manguitos de compresión intermitente, antes del cierre del aneurisma y heparina de bajo peso molecular después del cierre del mismo.

Antes del cierre del aneurisma es importante mantener un control estrecho de la tensión arterial, manteniendo la TAS en valores inferiores a 160 mmHg, evitando situaciones de hipertensión.⁸²

1.8. Pautas Generales de Tratamiento

El tratamiento de los pacientes ingresados por HSAe puede resumirse en:

1.- Primera fase

Resucitación y estabilización clínica

Cierre del aneurisma roto

2.- Segunda fase

Tratamiento de las complicaciones.

Prevención y tratamiento de la Isquémica Cerebral Tardía

Las guías clínicas solo recomiendan con alto nivel de evidencia, el cierre precoz del aneurisma roto para prevenir el resangrado, y el uso de nimodipina para disminuir la incidencia de ICT y de infarto cerebral.⁴⁷⁻⁴⁹

La nimodipina revierte los efectos isquémicos provocados por las CSD,^{30,114-116} pero no se ha demostrado que su uso disminuya la incidencia de vasoespasma radiológico. Se recomienda administrar la nimodipina por vía oral, estando en Europa, aprobado su uso por vía parenteral.

1.9. Escalas Pronóstico.

Habitualmente las escalas radiográficas empleadas en HSAe, evalúan la extensión de la hemorragia e informan sobre la gravedad de la LCP y del riesgo de ICT.

Las escalas clínicas, Hunt-Hess y WFNS, utilizadas como escalas pronóstico, valoran la gravedad del cuadro clínico.

1.9.1. Escalas radiológicas.

Las escalas radiológicas más conocidas y utilizadas son la escala de Fisher (FS)¹⁰⁰ (Tabla 1.8) y la escala modificada de Fisher (mFS)¹⁰² (Tabla 1.9). Ambas pretenden identificar el riesgo de ICT, al estar su presencia en relación directa con la cantidad de sangrado intraventricular y con el grosor del coágulo en cisternas. La mFS es la escala más utilizada en la actualidad, al dar un mayor valor a la invasión hemorrágica ventricular como factor independiente de riesgo de ICT; ambas tiene, sin embargo, una capacidad predictiva limitada (Fig. 1.15).

Tabla 1.8. Escala de Fisher e incidencia en cada grado en HSAe (van deer Steen et al., 2019)

<i>GRADO</i>	<i>DEFINICIÓN</i>	<i>INCIDENCIA MEDIA</i>
<i>I</i>	<i>Sin sangre detectable en la TC</i>	<i>6%</i>
<i>II</i>	<i>Sangre difusa no suficientemente densa como para formar coágulos gruesos y homogéneos: < 1mm de espesor en cisternas verticales</i>	<i>18%</i>
<i>III</i>	<i>Colección de sangre en forma de coágulos densos: > 1mm de espesor en el plano vertical (cisura interhemisférica, cisterna insular, cisterna ambiens) o más de 3 x 5mm en el plano horizontal (cisterna silviana, supraselar o interpeduncular)</i>	<i>51%</i>
<i>IV</i>	<i>Sin hemorragia subaracnoidea o con sangre difusa en cisternas basales, pero con hematoma intracerebral y/o intraventricular</i>	<i>27%</i>

Tabla 1.9. Escala modificada de Fisher, incidencia y riesgo de ICT (van deer Steen et al., 2019)

GRADO	DEFINICIÓN	Incidencia media	ICT
0	HSA: no; HIV: no	20%	21%
I	HSA: fina focal o difusa; HIV: no		
II	HSA: fina focal o difusa; HIV: sí	11%	26%
III	HSA: gruesa focal o difusa; HIV: no	30%	30%
IV	HSA: gruesa focal o difusa; HIV: Sí	31%	42%

(HSA: hemorragia subaracnoidea, HIV: hemorragia intraventricular)

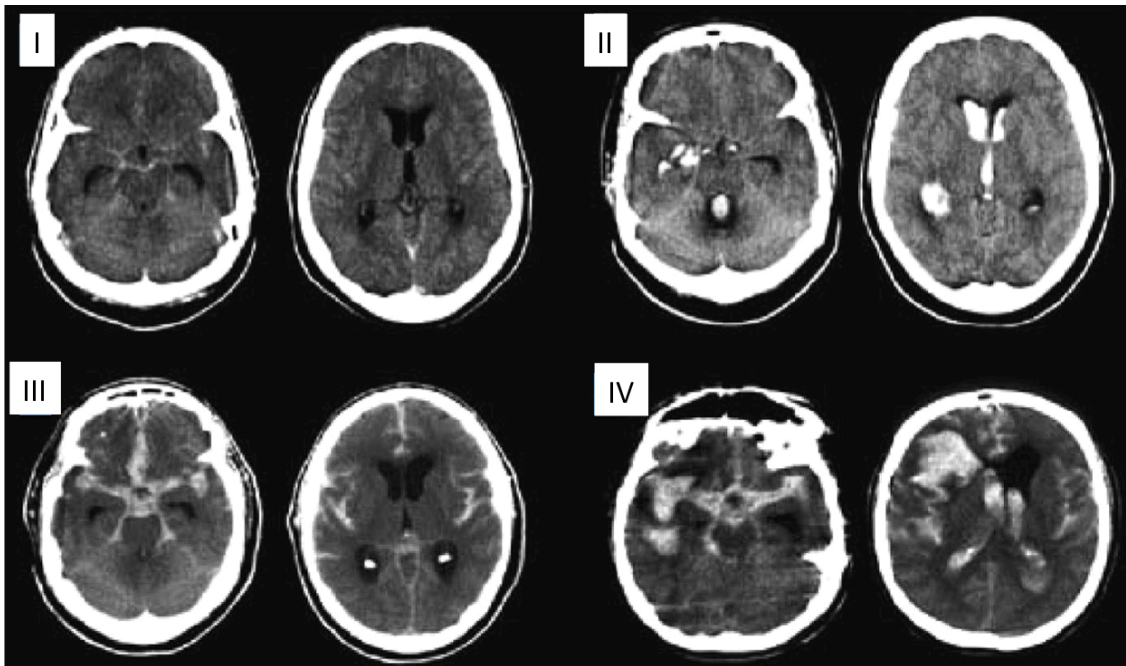


Figura 1.15. Escala modificada de Fisher. El grado 0 correspondería a un TC aparentemente normal.

1.9.2. Escalas clínicas

Son escalas categóricas que valoran de la situación clínica del paciente al ingreso y sirven para estratificar a los pacientes según su grado. Se utilizan habitualmente en la práctica clínica diaria, teniendo un fuerte valor predictivo aunque con un menor rendimiento pronóstico que las escalas pronosticas publicadas en los últimos años. Las escalas más utilizadas, específicas para pacientes con HSA son las: la escala de Hunt-Hess (H-H)¹¹⁹ (Tabla 1.10) y la escala de la WFNS.³¹ (Tabla 1.11). Esta última asocia el nivel de conciencia del enfermo al ingreso, medido por la escala de coma de Glasgow (GCS),¹²⁰ con la presencia de deficiencias neurológicas focales. La escala de H-H resulta más difícil de aplicar y de utilizar que la WFNS ya que la interpretación de los

grados de la escala es compleja y subjetiva, siendo la escala WFNS la más utilizada actualmente, al ser más fácil su aplicación y presentar una menor variabilidad entre observadores.⁶⁶ Los pacientes que ingresan con un buen estado de conciencia suelen corresponderse con los grados bajos de WFNS (I-III) o de H-H (1-3), donde está prevista una buena evolución y un buen pronóstico; por el contrario los grados altos de WFNS (IV-V) o H-H (4-5), se suelen corresponder a los paciente ingresados con un importante deterioro neurológico, e informan de una mala evolución y un mal pronóstico⁷⁶ (Tabla 1.12).

Se estima una mortalidad del 3% en los pacientes ingresados con un grado 1-2 de H-H; esta mortalidad subirá al 9% en el grupo de pacientes con grado 3 de H-H; al 24% entre los pacientes con grado 4 y será superior al 70% en los pacientes con H-H grado 5.¹²

Tabla 1.10. Escala de Hunt y Hess

<i>Escala Hunt y Hess</i>	
<i>Grado 1</i>	<i>Consciente. Asintomático o cefalea y leve rigidez de nuca.</i>
<i>Grado 2</i>	<i>Cefalea moderada o grave, Signos meníngeos</i>
<i>Grado 3</i>	<i>Somnolencia, confusión y puede haber leve déficit focal</i>
<i>Grado 4</i>	<i>Estupor, déficit focal grave</i>
<i>Grado 5</i>	<i>Coma profundo, postura de descerebración.</i>

Tabla 1.11. Escala de la World Federation of Neurosurgical Societies (WFNS)

<i>ESCALA WFNS</i>	
<i>Grado I</i>	<i>GCS 15, ausencia déficit motor</i>
<i>Grado II</i>	<i>GCS 13-14, ausencia déficit motor</i>
<i>Grado III</i>	<i>GCS 13-14, presencia déficit motor</i>
<i>Grado IV</i>	<i>GCS 7-12, presencia o ausencia déficit motor</i>
<i>Grado V</i>	<i>GCS 3-6, presencia o ausencia déficit motor</i>

Tabla 1.12. Correlación entre las escalas de Hunt y Hess y WFNS

HUNT-HESS		WFNS
Grado 1 (I)	Consciente. Asintomático o cefalea y leve rigidez de nuca.	GCS 15
Grado 2 (II)	Cefalea moderada o grave, Signos meníngeos	GCS 13- 14
Grado 3 (III)	Somnolencia, confusión y/o puede leve déficit focal	GCS 13-14 focal
Grado 4 (IV)	Estupor, déficit focal grave,	GCS 12-7
Grado 5 (V)	Coma profundo, postura de descerebración.	GCS 3-6

(WFNS: Escala de la World Federation of Neurosurgical Societies, GCS: escala de comas de Glasgow)

1.9.3. Valoración funcional.

El grado de discapacidad de los pacientes suele valorarse aplicando las escalas de resultados pronóstico de Glasgow¹²¹(GOS) (Tabla 1.13) o la escala modificada de Rankin¹²²(mRS) (Tabla 1.14). Ambas escalas hacen una evaluación de la repercusión funcional de las secuelas observadas en los pacientes que han sufrido una HSAe y permiten hacer un seguimiento evolutivo de las mismas. La escala mRS es la más utilizada actualmente, estando categorizada en 7 grados. Su uso requiere aprendizaje y cierta práctica, por lo que muchos autores la suelen utilizar dicotomizando sus resultados, considerando con buen resultado funcional a los pacientes con grados de mRS 0-2, los cuales se mantienen independientes para las actividades básicas de la vida diaria y un mal resultado funcional, a los pacientes con grados de mRS 3-6 que presentan un alto grado de dependencia o han fallecido.

Ninguna de estas escalas valora adecuada las secuelas neurocognitivas y conductuales, como el déficit de memoria, de concentración, ansiedad, depresión, cambios de comportamiento, carácter, disfunción ejecutiva, etc, secuelas que pueden ser muy determinantes de la calidad de vida de los pacientes.^{123,124}

Tabla 1.13. Escala de Resultados GOS, criterios de graduación

Escala escalas de resultados pronóstico de Glasgow	
5	Buena recuperación. Se reincorpora a sus actividades normales. Pueden quedar déficits neurológicos o psicológicos menores
4	Discapacidad moderada. Independiente para las actividades de la vida diaria, aunque discapacitado como consecuencia de déficit como hemiparesia, disfasia, ataxia, alteraciones intelectuales, déficit de memoria o cambios de personalidad)
3	Discapacidad grave (consciente pero dependiente). Dependiente de otras personas para la vida diaria debido a déficits físicos, mentales, o ambos
2	Estado vegetativo
1	Muerte

Tabla 1.14. Escala de Resultados de mRS, criterios de graduación

0. ASINTOMÁTICO
1. SIN DISCAPACIDAD SIGNIFICATIVA Presenta algunos síntomas y signos, pero sin limitaciones para realizar sus actividades habituales y su trabajo
2. DISCAPACIDAD LEVE Presenta limitaciones en sus actividades habituales y laborales previas, pero es independiente para las actividades básicas de la vida diaria
3. DISCAPACIDAD MODERADA Necesita ayuda para algunas actividades instrumentales, pero no para las actividades básicas de la vida diaria
4. DISCAPACIDAD MODERADAMENTE GRAVE Incapaz de atender satisfactoriamente sus necesidades, precisando ayuda para caminar y para actividades básicas. Necesita de cuidador, al menos una vez al día, pero no de forma continuada. Puede permanecer en casa solo durante algunas horas
5. DISCAPACIDAD GRAVE Necesita atención constante. Encamado. Incontinente. No puede quedarse solo
6. FALLECIMIENTO

1.9.4. Modelos pronóstico de mortalidad

Se estima que entre 12-15% de los pacientes que sufren una HSAe fallecerá de forma súbita, sin recibir asistencia sanitaria¹²⁵ y que un 20%-30%, de los pacientes ingresados, fallecerán como consecuencia directa o indirecta de la hemorragia.¹⁰ El 80% de los fallecidos en el hospital, lo harán en los días siguientes al ingreso, siendo la muerte encefálica la causa principal de fallecimiento^{17, 126, 127} (Figura 1.16).

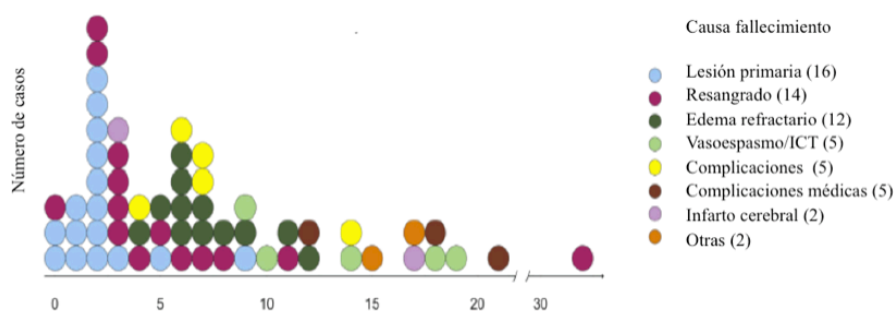


Figura. 1.16. Fallecimiento hospitalario. Causa de fallecimiento (Albulhasan et al., 2018)

La alta tasa de fallecidos durante el periodo de hospitalización hace aconsejable utilizar modelos de predicción de mortalidad precoz. Su aplicación puede aportar suficiente información para reducir la zona de incertidumbre clínica y ayudar al clínico en la toma de decisiones médicas y éticas. También permitirá dar una información clínica más precisa y adecuada al enfermo y familiares.

Los modelos de predicción están adquiriendo mucha importancia en medicina clínica y en particular en HSAe. Durante los últimos años se han publicado diferentes modelos predictivos, específicos para pacientes con HSAe,^{88,128-134} (Tabla 1.15). Estos modelos han demostrado tener mayor precisión sobre el pronóstico de mortalidad que las escalas clásicas¹³⁵ empleadas habitualmente, sin embargo están poco utilizados en la práctica clínica .

En la tabla 1.15 se incluyen los modelos pronóstico publicados en los últimos años incluyendo, el tamaño de la muestra de cada modelo , tipo de procedimiento empleado para su creación, las variables seleccionadas para su desarrollo, el objetivo pronóstico, rendimientos de los mismos y procedimiento de validación del modelo empleado.

Tabla 1.15. Modelos predictivos de mortalidad y malos resultados en HSAe

MODELOS PREDICTIVOS PRONÓSTICO EN HSAe						
Modelo	N. Pacientes	Variables	Variable	Calibración	Discriminación	Validación
Año publicación	Procedimiento	del modelo	Final			
A Model for prediction of in-hospital mortality in patients with SAH (2020) Mohulero et al ¹³³	536	Coma Fisher (3-4) Apache II SOFA	Mortalidad hospitalaria	Buena	0,835	Interna-bootstrap
Proposal of a Grading System for Predicting Discharge Mortality and Functional Outcome in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage (2018) Maragkos et al ¹³⁴	279	Edad ≥ 70 á GCS post 3-8 Grosor coag ≥ 10mm Antec. antiagregante	mRS a Alta (Bueno = 0-2. Malo = 3-6 Versus Muerte = 6)		0.852 0.825	Interna-bootstrap
Stratification for the In-Hospital Mortality in Subarachnoid Hemorrhage: The HAIR Score (2014) Lee et al. ¹³⁰	400	Hunt-Hess Edad HIV Resangrado	Mortalidad hospitalaria	0.95	0.91	Interna-Bootstrap Externa ¹²⁷ (434p)
Development and validation of outcome prediction models for aneurysmal subarachnoid haemorrhage: the SAHIT multinational cohort study (2018) Jaja et al ⁸⁸	10.936 (ensayo clinicos, estudios prospect registros hospital)	Edad Antec HTA WFNS + Fisher Tamaño Localización + Tipo exclusión	GOS 3 meses (Bueno = 4-5. Malo = 1-2-3)	Buena	0.80 (0.78-0.82) 0.81 (0.79-0.84) 0.81 (0.79-0.83)	Interna-Bootstrap Externa (3.355p)
Prediction of Outcome After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Development and Validation of the SAFIRE Grading Scale. (2019) van Donkelaar et al ¹³¹	1215	Edad WFNS Tamaño Aneurisma Fisher	mRS a 2 mes. Dicotomizado		0,83	Interna(224) Externa: ISAT ¹²⁹ (2.143p)

Prediction of 60 day case-fatality after aneurysmal subarachnoid haemorrhage: results from the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) (2010) Risselada et al ¹²⁹	2.128	Edad WFNS Fisher Tamaño aneurisma	Mortal. 60 d	0.73	Interna-Bootstrap
Prognostication of Long-Term Outcomes after Subarachnoid Hemorrhage: The FRESH Score. (2016) Witsch et al ¹²⁸	1526	Hunt-Hess Apache II Edad Resangrado (48h) FRESH-cog FRESH-quol	mRS 12 meses Dicotomizado Telephone Interview for Cognitive Status (TICS). Sickness Impact Profile (SIP)	0.90	Interna-Bootstrap Externa ¹³² (86p)
Early Prognostication of 1-Year Outcome After Subarachnoid Hemorrhage: The FRESH Score Validation (2019) Witsch et al ¹³²	86 (2014-2016)	Hunt-Hess Apache II Edad Resangrado (48h)	mRS 12 mes. Dicotomizado (Bueno= 0-3. Malo = 4-6)		Validación externa del Modelo FRESH
Mortality after Spontaneous Subarachnoid Hemorrhage: Causality and Validation of a Prediction Model (2018) Abulhasan et al ¹²⁷	434	Hunt-Hess Edad HIV Resangrado	Mortalidad hospitalaria	0.77 0.89	Validación externa del Modelo predictivo HAIR

(APACHE: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation, GCS: escala de comas de Glasgow n: número pacientes, GOS: Escala pronóstica de Glasgow, HIV: hemorragia intraventricular, SAH: hemorragia subaracnoidea, SOFA: Sequential Organ Failure Assessment, WFNS: Escala World Federation of Neurosurgical Societies)



II. JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS

II. Justificación de la tesis

Hacer predicciones sobre la salud de las personas y sus consecuencias ha sido, desde siempre, uno de los objetivos de la medicina.

Los modelos predictivos sobre mortalidad pretenden hacer una evaluación, de manera individualizada, de las probabilidades que tiene un enfermo de morir a lo largo de un determinado tiempo. Estos modelos ayudarán a los médicos en la toma de decisiones diagnósticas y terapéuticas, intentando reducir *la zona de incertidumbre médica*, en donde las decisiones son siempre difíciles de tomar; también permitirán informar, de manera más proporcionada sobre la evolución de la enfermedad, a enfermos y familiares.

La HSAe representa una patología neurovascular con una alta mortalidad, sobre todo durante el periodo de hospitalización. En la actualidad existen pocos modelos predictivos publicado sobre mortalidad precoz, en estos pacientes. Dichos modelos son poco conocidos y su uso clínico limitado.

Se pretende crear un modelo predictivo de mortalidad precoz: en los primeros 30 días de evolución de la enfermedad, para establecer la probabilidad que tiene cada enfermo de morir a lo largo de ese tiempo. El modelo se creará a partir de variables relevantes, fáciles de obtener y fáciles de identificar, con poca variabilidad de interpretación entre e intra observadores. Una vez desarrollado el modelo, se creará una escala estratificada de riesgo de mortalidad precoz, de fácil aplicación clínica.



III. HIPÓTESIS.

III. Hipótesis

Se estima que más del 80% de los pacientes fallecidos como consecuencia de una HSAe, lo hacen durante el periodo inicial de hospitalización.

Los modelos pronóstico en medicina cuantifican la probabilidad o el riesgo que una persona presente un cambio en su estado de salud en un periodo de tiempo futuro.

Se pretende crear un modelo para predecir y cuantificar el riesgo de mortalidad precoz en los pacientes ingresados con el diagnóstico de HSAe.

El modelo desarrollado debe de ser multivariable, presentar una adecuada calibración y buena discriminación. Debe de ser preciso, equilibrado, de fácil aplicación y de utilidad clínica, que pueda ayudar al profesional, en la toma de decisiones, en su práctica médica diaria.



IV. OBJETIVOS.

IV. Objetivos

3.1. Objetivo principal.

1. Desarrollar un modelo predictivo de mortalidad precoz en los pacientes ingresados por HSA espontánea.
2. Determinar cuáles son los factores o variables seleccionadas para la creación del modelo predictivo de riesgo de mortalidad precoz, en los pacientes ingresados por HSA espontánea.
3. Crear una escala estratificada de riesgo de predicción de mortalidad precoz que sea sencilla y de fácil aplicación en la práctica clínica habitual.

3.2. Objetivos Secundarios.

1. Valoración del estado funcional de los pacientes que componen la muestra a los seis meses y al año de evolución.
2. Valoración de la mortalidad a los seis meses y al año de evolución.



V. MATERIAL Y MÉTODOS

V. Material y métodos

5.1 Diseño del estudio

Estudio observacional, retrospectivo, unicéntrico realizado en los pacientes ingresados, de forma consecutiva, con el diagnóstico de HSAe, entre enero del 2014 y diciembre del año 2019, en la UCI del HCUVA, Murcia, (España). Hospital de referencia para el tratamiento de enfermedades neurocríticas en la Comunidad Autónoma de Murcia.

5.1.1 Criterios de inclusión

Todos los pacientes ingresados en UCI del Hospital Virgen de la Arrixaca, de cualquier sexo, entre enero del año 2014 hasta diciembre del 2019.

5.1.2 Criterios de exclusión.

- 1.- Edad inferior a 18 años
- 2.- Antecedentes de HSAe, o reingreso por un nuevo episodio de HSAe
- 3.- Fallecimiento previo al diagnóstico de HSAe
- 4.- Otras causas de hemorragia intracraneal.

Se pretende desarrollar y validar un modelo pronóstico de mortalidad precoz utilizando, como procedimiento matemático, la regresión logística multivariable, siendo la mortalidad precoz, la sucedida dentro de los 30 primeros días del ingreso, la variable respuesta binaria.

La información de las variables candidatas se obtuvieron de la base de datos de pacientes neurocríticos del servicio de UCI de HCUVA y de la revisión de las historias clínicas archivadas en el programa informático SELENE de dicho hospital. Las pruebas de neuroimágenes y sus correspondientes informes, se adquirieron del programa de almacenamiento y distribución de imágenes médicas, RIS/PACS, integrado en el programa SELENE.

5.2. Análisis exploratorio de los datos

5.2.1. Tamaño Muestral.

Para realizar el cálculo del tamaño de la muestra se siguieron los criterios recomendados por Riley et al,¹³⁶ para modelos de predicción logística multivariable. Utilizándose la siguiente información: número de eventos de fallecimiento precoz (n = 46); prevalencia de mortalidad precoz a 30 días (14.65%); número de variables independientes candidatas preseleccionadas (n= 53).

Previamente, se especificó el coeficiente de determinación anticipado del modelo; en nuestro caso se empleó un R^2 de Nagelkerke = 0.5

Para calcular el tamaño de la muestra se utilizó el paquete estadístico “Sample size” del programa R.

5.2.2. Características basales de la muestra. Variables del estudio

Las variables predictoras se correspondían con datos sociodemográficos, de comorbilidad, clínicos, analíticos, radiológicos, de tratamiento y complicaciones, así como datos obtenidos de la monitorización de las constantes fisiológicas y neurológicas habituales.

La gravedad inicial de los pacientes fue valorada aplicando las escalas fisiológicas de gravedad APACHE II y SAPS II y las escalas WFNS y Hunt-Hess, estas últimas específicas para HSAe. Se utilizó la mFS como escala radiológica predictiva, aplicada a las imágenes del TC simple de cráneo inicial.

En la mayoría de los casos se realizó estudio de AngioTC y ASD, para determinar la causa y el origen del sangrado.

Todas las variables seleccionadas inicialmente para el desarrollo del modelo, debían de estar presentes en las 72 horas siguientes al ingreso.

Se utilizaron para los análisis estadísticos los software comercialmente disponibles (R vs 3.0.2 y SPSS vs 25).

En el análisis descriptivo, las variables cuantitativas con distribución normal, se expresaron como media \pm desviación estándar y en el caso de no seguir la distribución normal, fueron expresadas como medianas y rangos intercuartílicos. Para las variables cualitativas, se calculó la distribución de proporciones en frecuencias absolutas. Se utilizó un análisis univariado con cada una de las variables cualitativa y cuantitativa seleccionada en relación a la variable respuesta, de forma que informara sobre la relación entre la variable y la mortalidad precoz. Las diferencias se consideraron significativas si el intervalo de confianza (IC) al 95% de la odds ratio (OR) calculada, no incluía el uno o el valor de p era menor a 0,05.

5.2.2.1. Variables dependientes.

La variable *mortalidad precoz*, cualitativa dicotómica, fue considerada como la variable respuesta. Se considera *mortalidad precoz* al fallecimiento producido dentro de los 30 días siguientes al ingreso hospitalario. Con este límite temporal se pretende

disminuir la variabilidad de la muestra, evitando desviaciones temporales que permitan hacer comparaciones más homogéneas entre grupos.

5.2.2.2. Variables independientes de interés

Las características, tipo y definición de las variables seleccionadas quedan recogidas en el anexo I.

5.3. Preprocesado de datos

5.3.1. Correlación entre variables

Para detectar variables muy relacionadas que pudieran añadir información redundante al modelo, se utilizó la correlación de Pearson para variables cuantitativas continuas y la correlación de Kendall para variables ordinales. En el caso de encontrar variables muy correlacionadas, se decidió excluir una de ellas del modelo para evitar información redundante.

5.3.2. Variables con varianza próxima a cero

Se excluyeron las variables que entre las dos categorías más numerosas tenían una relación de 95/5 o tenían menos de 10 valores únicos, por su escasa utilidad a la hora de establecer diferencias entre grupos.

5.3.3. Variables genéricas de escala pronóstico de gravedad

Se excluyeron escalas pronóstico genéricas utilizadas, habitualmente, como predictores de gravedad en pacientes críticos, al ser poco específicas para los pacientes con HSAe.

5.3.4. Variables con valores perdidos o ausentes

En caso de detectar variable con numerosos valores perdidos o ausentes, se harían imputaciones de valores ausentes a partir de la información del conjunto completo de variables.

5.4. Selección de predictores y especificación del modelo

5.4.1. Estrategias para la creación del modelo

Se utilizó como herramienta matemática la regresión logística múltiple al tener el modelo una variable respuesta cualitativa binaria y seguimiento corto.¹³⁷

Se siguiendo las siguientes recomendaciones:^{138,139}

- 1.- Tamaño de la muestra adecuado
- 2.- Variables independientes relevantes en la predicción
- 3.- Limitar el número de interacciones e incluir solamente las especificadas previamente
- 4.- Seguir la regla de 10-15 eventos por variable predictor
- 5.- Linealidad de las variables cuantitativas con respecto al logit pronóstico
- 6.- Ausencia de colinealidad entre las variables predictoras
- 7.- Aditividad
- 8.- Ausencia de datos perdidos o imputar datos en caso necesario
- 9.- Validación interna del modelo

Se utilizó como criterio principal de información, el índice de Akaike¹ (AIC), medida de ajuste que penaliza los modelos con muchas variables, buscando el equilibrio entre la capacidad predictiva y su complejidad.

5.4.2. Métodos empleados para la selección de predictores

Para la selección de las variables predictoras se utilizaron cuatro técnicas basadas en el empleo de algoritmos de selección automática de variables, que permiten elegir las variables en función de los criterios especificados previamente, buscando el modelo resultante más bondadoso, en función del criterio de información de Akaike.¹

Se utilizaron dos métodos de selección intrínsecos (método LASSO y Random Forest), un método de envoltura (wrapper) denominado Boruta, y un método basado en algoritmo genético. (Anexo I)

Como previamente se especifica en las recomendaciones y con objeto de evitar el sobreajuste del modelo,¹⁴⁰ se decidió limitar a cinco el número de variables a seleccionar por cada método, al incluir una variable predictor por cada 10 eventos.

5.4.3. Variables seleccionadas para el modelo de regresión logística

De las 10 variables posibles seleccionadas, al imponerse la restricción de que el modelo final no contuviera más de cinco predictores, por un proceso de selección por pasos (“backward”), se eliminaron variables, hasta seleccionar los cinco predictores finales, componentes del modelo.

El proceso de selección final fue realizado empleando la librería “bestglm” del programa estadístico R.

5.4.4. Comprobación de los supuestos del modelo

5.4.4.1. Linealidad de las variables cuantitativas

Al ser la linealidad de las variables cuantitativas esencial en los modelos de regresión logística, se valoró que, en el caso de no linealidad, si distintas transformaciones curvilíneas de la variable, podrían ajustar mejor su relación no lineal con la variable dependiente, incluyendo transformaciones no paramétricas.

Con la función `fform` de la librería `PanJen` de R se realizó el ajuste con varias transformaciones predefinidas.

5.4.4.2. Aditividad y posibles interacciones

Para comprobar la existencia de interacciones significativas se empleó el análisis de la varianza (ANOVA).

5.4.4.3. Otros supuestos

Se aplicó el Factor de Inflación de la Varianza (FIV) para detectar el grado de colinealidad.

El grado de dispersión suele cuantificarse mediante el parámetro de escala. Como es habitual, se estimó dividiendo la desviación del modelo propuesto entre sus grados de libertad.

5.5. Estimación de parámetros del modelo

5.5.1. Cálculo del optimismo y del sobreajuste del modelo.

El optimismo de un modelo se define como el exceso de confianza que puede llevar a sobreestimar o subestimar los resultados cuando se aplica a otras muestras poblacionales. Es necesario ajustar el modelo, reduciendo sus coeficientes, para que pueda ser aplicado a la realidad poblacional.

5.5.2. Estimación de los coeficientes de regresión penalizados

Se aplicaron distintos métodos para la contracción de los coeficientes del modelo: Shrinkage Uniforme, Bootstrap, Shrinkage Penalizado, Método Firth, Método Ridge, Método Lasso, registrándose los cambios producidos en la discriminación (AUC) y en la

curva de calibración del modelo, tras la aplicación de los mismos.

5.5.3. Interpretación y significación de los coeficientes del modelo final

Se hizo un Anova del modelo final (estadístico Wald), para determinar si los coeficientes de las variables que lo componían eran significativos y descartar la hipótesis nula. El estadístico Wald sigue la ley Chi cuadrado: a mayor valor del coeficiente Chi cuadrado, mayor contribución de la variable al modelo.

5.5.4. Aplicación de los coeficientes a la ecuación de regresión logística.

Los coeficientes ajustados de la regresión logística multivariante se utilizan para construir una ecuación matemática que permita pronosticar las probabilidades de un resultado binario. El coeficiente de regresión e^{-LP} indica la razón de probabilidad u odds ratio del modelo, que puede definirse como la posibilidad de que suceda un evento dividido por la posibilidad de que no suceda; las probabilidades pronosticadas se pueden calcular mediante su transformación inversas, donde el rango del valor de la probabilidad será entre 0 y 1 :

$$\text{Valor Pronosticado} = \text{Probabilidad} = \frac{1}{1 + e^{-LP}} \quad P = \frac{1}{1 + e^{-LP}}$$
$$(LP = a + b_1x_1 + b_2x_2 + \dots + b_zx_z)$$

5.6. Evaluación del rendimiento

5.6.1. Rendimiento global del modelo

Para evaluar el rendimiento del modelo se aplicó la R^2 de Nagelkelke: porcentaje de la variabilidad total de la variable dependiente que se explica por la variable independiente y, como medida alternativa, el sistema de puntuaciones de Brier. La puntuación de Brier para un modelo puede variar de 0% para un modelo perfecto, a 0,25 para un modelo no informativo.

5.6.2. Discriminación del modelo

5.6.2.1 Área bajo la curva ROC

El análisis del área bajo la curva (AUC) ROC (receiver operating characteristic) suele ser la medida más utilizada para cuantificar la capacidad de discriminación, es decir, la capacidad de diferenciar a aquellos pacientes que presenten un mal resultado de los que tengan un buen resultado.

El área bajo la curva ROC representa gráficamente la relación entre la sensibilidad o tasa de verdaderos positivos (eje Y) y la especificidad o tasa de verdaderos negativos (eje X). La especificidad también se suele representar por su complementaria (1-especificidad) o falsos positivos.

5.6.2.2. Curva de precisión – recuperación (AUC-PR)

Cuando la muestra que se utiliza para la obtención del modelo está muy desbalanceada, por ejemplo: si hay muchos registros negativos y pocos positivos, se recomienda utilizar las curvas de precisión-sensibilidad (AUC-PR), como medida de rendimiento. Esta curva AUC-PR, representa gráficamente la relación entre la sensibilidad o recuperación y el valor predictivo positivo (precisión).

Una curva de precisión-sensibilidad, a diferencia de una curva ROC, tiende a ser menos robusta al desequilibrio ya que solo se tienen en cuenta los casos positivos.

5.6.2.3. Pendiente (slope) de discriminación

Por medio de diagramas de cajas y bigotes se puede observar la separación existente entre el grupo de pacientes donde se cumple la predicción, de aquellos donde no se cumple: cuanto más separación exista entre las cajas, mejor discrimina el modelo.

5.6.2.4. Eficacia predictiva del modelo: Índice de Youden.

La valoración de la eficacia predictiva del modelo se obtiene determinando el punto de corte óptimo: aquel que diferencia un valor de riesgo alto de uno bajo, donde se consigue una mayor diferencia entre la tasa de verdaderos positivos y los falsos negativos. En nuestro modelo, se determinó el índice de Youden, definido como la suma entre la sensibilidad y especificidad menos la unidad. (sensibilidad + especificidad - 1).¹⁴¹

5.6.3. Calibración del modelo

5.6.3.1. Curva de calibración

La calibración compara el número de eventos previstos con el número de eventos observados: el nivel de concordancia de esta comparación determina el grado de calibración.

5.6.3.2. Pendiente de calibración.

Una forma de estudiar el grado de calibración de los modelos es representar

gráficamente los valores observados frente a los valores predichos y observar las coincidencias en forma de función matemática.

Los valores del modelo se comparan con los de una calibración perfecta, donde se obtendría una pendiente de 45° y un punto de intersección de 0.

La pendiente de una curva de calibración es un gráfico de las respuestas observadas comparadas con las pronosticadas.

5.6.4. Test de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow

El test de Hosmer-Lemeshow, prueba utilizada como medida de calibración, se basa en dividir el recorrido de los valores de la variable dependiente (0,1), en una serie de intervalos que contengan cada uno un número de observaciones suficientemente grande (≥ 5) y confrontar los valores esperados y observados en cada intervalo de la variable dependiente.

Se evalúa la bondad de ajuste del modelo construyendo una tabla de contingencia, a la que se aplicó un contraste tipo Chi-cuadrado.

5.6.5. Nivel de calibración alcanzado

La calibración es especialmente importante cuando el objetivo del modelo predictivo es la toma de decisiones; unos algoritmos mal calibrados llevan a sobreestimar o subestimar la predicción en la población general.

Van Calster et al,¹⁴² consideran cuatro niveles de calibración en los modelos predictivos. Estos pueden alcanzar una calibración media, débil, moderado o fuerte, considerando, casi utópico, que cualquier modelo alcance un nivel fuerte de calibración. Para comprobar el nivel de calibración alcanzado se usaron funciones loess y la prueba de Hosmer Lemeshow.

5.7. Validación del modelo

Siguiendo las directrices TRIPOD (Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis Or Diagnosis),² una vez elaborado el modelo predictivo, este debe ser validado. Esta validación puede que ser interna y externa.

La validación externa resulta de utilizar el modelo en muestras poblacionales de otros centros hospitalarios y lugares. Esta validación externa es absolutamente necesaria para recomendar el uso general del modelo.

La validación interna puede hacerse, en los casos de muestras grandes, fraccionando la

muestra y utilizando una parte para el desarrollo del modelo y otra para su validación, o utilizando técnicas de remuestreo o Bootstrapping, técnica que consiste en generar muchas muestras a partir de la muestra de desarrollo. También puede hacerse una validación interna temporal, utilizando muestras poblacionales del mismo centro, obtenidas con posterioridad a la creación del modelo.

En nuestro estudio se utilizó la técnica de remuestreo bootstrapping, creándose 500 muestras mediante extracción de forma aleatoria, con reemplazo, de las distintas variables componentes de la muestra de desarrollo. El modelo de predicción se probó en cada muestra de bootstrap.

La valoración interna del modelo se realizó con el paquete Funtion validate, del programa R versión 3.0.2 (R Foundation for Statistical Computing).

5.8. Formato de presentación del modelo

5.8.1. Nomograma

Los métodos estadísticos inferenciales actuales son cada vez más computacionales, lo que lleva a modelos muy complejos y difíciles de interpretar. El uso del nomograma como herramienta gráfica de presentación de resultados, simplifica la interpretación de los mismos y aprecia la importancia de cada variable y su contribución al resultado final.

A cada variable le corresponde un puntuación, obtenida sobre una regla de referencia calibrada del 0 al 10 o al 100. La suma total se traslada a una regla de equivalencia que, en nuestro modelo, indicará las probabilidades, en porcentaje, que tiene el paciente de fallecimiento precoz.

5.8.2. Tablas de predicción

En base a los resultados del nomograma se elaboraron tablas de predicción.

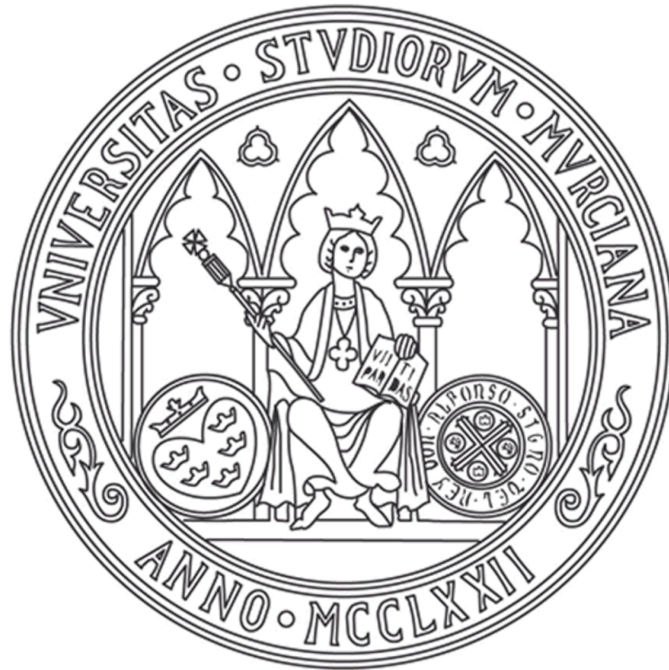
5.8.3. Calculadora Web

A través de los correspondientes software informáticos se pueden crear nomogramas dinámicos que, al igual que los estáticos, facilitan la transmisión de los resultados estadísticos haciéndolos más fáciles y accesibles a las diferentes audiencias.

La calculadora WEB utiliza fórmulas de regresión e intervalos de confianza para las predicciones.

5.9. Valoración del estado funcional y la mortalidad de los pacientes a los seis meses y al año de evolución

Se hizo una valoración del estado funcional de los enfermos, a los 6 y 12 meses de evolución, aplicando la escala mRS.¹²² La información para realizar estas valoraciones se obtuvo a partir de los informes clínicos elaborados tras las consultas de revisión. Al no poderse clasificar adecuadamente, a algunos pacientes, en los diferentes grados que conforman la escala y para no incurrir en un sesgo excesivo de información, se decidió dicotomizar los grados de la escala en: buen estado funcional (mRS 0-2) y mal estado funcional (mRS 3-6). Se señaló, por su importancia, la incidencia de mortalidad acumulada en ambos periodos de valoración.



VI. ANÁLISIS DE RESULTADOS

VI. ANÁLISIS DE RESULTADOS

6.1. Tamaño de la muestra

Siguiendo los criterios recomendados por Riley et al,¹³⁶ y asumiendo en el modelo una contracción hasta el 0.9, una prevalencia de eventos de 14,65% y un rendimiento R^2 de Nagelkerke de 0,50, se necesitaría un tamaño de muestra de 292 individuos (Tabla 6.1). Se mantuvo un mayor tamaño muestral, de 324 pacientes, al imponerse la norma de 10 eventos por variable predictor y aceptar que los modelos desarrollados con muestras mayores tienen más potencia estadística.

Tabla 6.1 Cálculo del tamaño de la muestra.

<i>Tamaño mínimo de muestra requerido (contracción 0,9 y prevalencia 14,65)</i>			
<i>Parámetros</i>	<i>Cox-Snell $R^2 = 0,2825$ (Nagelkerke $R^2 = 0,50$)</i>		
	<i>Tamaño</i>	<i>eventos</i>	<i>EPP</i>
46	1.342	197	4,27
40	1.167	171	4,27
35	1.021	150	4,27
30	875	129	4,27
25	730	107	4,28
20	584	86	4,28
15	438	65	4,28
10	292	43	4,28
5	193	29	5,65

(EPP: eventos por parámetro predictor)

6.2. Distribución de variables

6.2.1. Distribución de variables respuesta

La variable respuesta dependiente seleccionada fue la mortalidad precoz a los 30 días del ingreso. Cincuenta y un pacientes (16%), fallecieron durante el periodo de hospitalización, 46 de los casos durante de los primeros 30 días, que suponía el 90% del número total de muertes hospitalarias. La causa principal del *exitus* fue la muerte encefálica, diagnosticada en el 40% de los casos.

6.2.2. Distribución de las variables seleccionadas

Se realizó un análisis descriptivo de las variables seleccionadas y un análisis univariable, estratificado por la variable respuesta.

La edad media de los ingresados fue de 57 ± 13 años (rango 29-93), con un 62% de mujeres. El análisis univariable estratificado, no mostraba diferencias significativas en

relación al sexo pero sí con respecto a la edad : los pacientes de mayor edad tenían más posibilidades de fallecer. La edad media de los fallecidos fue de 65 años (Tabla 6.2).

Tabla 6.2. Variables sociodemográficas

	Estratificado por mortalidad a 30 días			Valor p
	Todos los pacientes (n= 324) Media ± DE	No (n= 278) Media ± DE	Sí (n= 46) Media ± DE	
Edad	57 ± 13	56 ± 12	65 ± 15	< 0,001
	n (%)	No (n= 278) n (%)	Sí (n= 46) n (%)	OR (95% IC)
Hombre	122 (38)	103 (37)	19 (41)	0,83 (0,44-1,57)
Mujer	202 (62)	175 (63)	27 (59)	

(n: número, DE: desviación estándar, OR: odds ratio, IC: intervalo de confianza)

Los pacientes con antecedentes de HTA (44%), diabetes (13%), o en tratamiento crónico con antiagregantes (12%) o anticoagulados (4%), tenían una mayor mortalidad hospitalaria (Tabla 6.3).

La sintomatología más frecuente de inicio del cuadro fue la cefalea súbita, presente en el 85% de los casos. En 107 casos (32%), se describía, unos días antes del ingreso, un cuadro de cefalea centinela, leve o moderada (Tabla 6.3).

Tabla 6.3. Variables de comorbilidad y de ingreso

	Estratificado por mortalidad a 30 días			OR (95% IC)
	Todos los pacientes (n=324) n (%)	No (n =278) n (%)	Sí (n = 46) n (%)	
HTA	143 (44)	107 (39)	36 (78)	5,7 (2,74-12,0)
Tabaquismo	142 (44)	125 (45)	17 (36)	0,64 (0,33-1,23)
Diabetes	41 (13)	30 (11)	11 (23)	2,59 (1,19-5,64)
Dislipemia	99 (36)	84 (30)	15 (33)	1,11 (0,57-2,17)
Anticoagulación	12 (4)	6 (9)	6 (13)	4,72 (1,14-15,5)
Antiagregación	40 (12)	26 (9)	14 (30)	4,24 (2,01-8,94)
Tóxicos (cocaína)	6 (2)	5 (2)	1 (2)	
Antecedentes familiares	6 (2)	5 (2)	1 (2)	
Antecedente epilepsia	5 (2)	5 (2)	0 (0)	
Cefalea crónica	20 (6)	17 (6)	3 (7)	
Cefalea súbita	275 (85)	246 (87)	29 (63)	0,22 (0,11-0,44)
Náuseas/vómitos	185 (57)	165 (60)	20 (40)	0,52 (0,28-0,98)
Síncope	85 (26)	75 (27)	10 (21)	0,75 (0,35-1,59)
Convulsión ingreso	24 (7)	18 (7)	6 (13)	2,16(0,81-5,78)
Cefalea centinela	107 (32)	95 (34)	9 (19)	0,46(0,21-1,01)

(n: número, %: porcentaje, OR: odds ratio, IC: intervalo de confianza, HSAe: hemorragia subaracnoidea espontanea)

Se aplicó la escala de comas de Glasgow (GCS)¹²⁰ para valorar el nivel de conciencia de los pacientes al ingreso (Figura 6.1), considerándose una situación de coma, cuando

la puntuación de GCS era menor de 9 puntos. Un total de 79 pacientes (24%), ingresaron con grave deterioro del nivel de conciencia, con GCS < 9 puntos (Tabla 6.4).

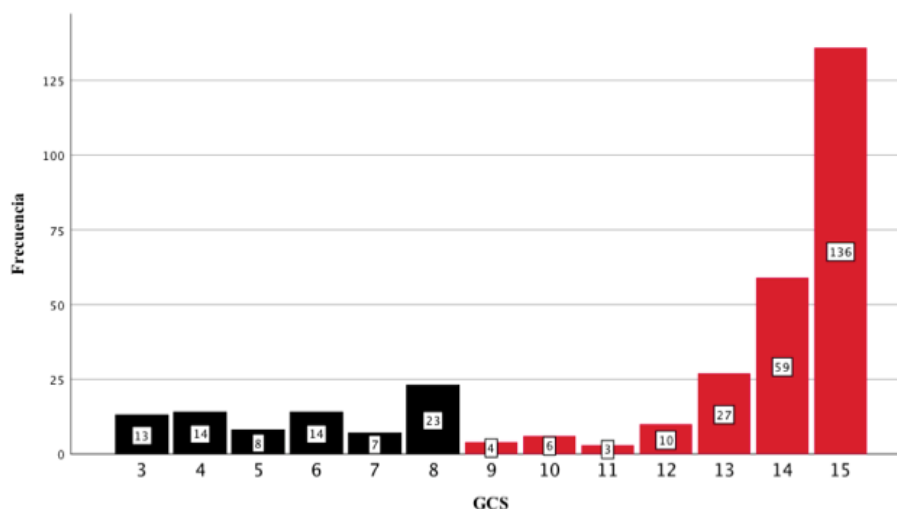


Figura. 6.1. Puntuación escala de comas de Glasgow de los pacientes al ingreso

Ciento treinta y dos pacientes (40%), necesitaron soporte ventilatorio durante un período de tiempo superior a 48 horas. En 56 casos se realizó traqueotomía percutánea al prolongarse el tiempo de ventilación mecánica.

En 78 pacientes (24%), se observó hidrocefalia aguda, definida con criterios radiológicos como una dilatación ventricular aguda en la TC de cráneo. Se colocó un DVE a un total de 125 pacientes (39%), como tratamiento de la hidrocefalia o como procedimiento de neuromonitorización de la PIC.

Veintinueve pacientes (9%), resangraron dentro de las primeras 72 posteriores al ingreso. La mortalidad en este grupo fue elevada (28%).

Se monitorizó la PIC a 148 pacientes. En 70 casos se registraron episodios de HEC grave: la mortalidad en el grupo de HEC fue del 44%.

Se practicó una craniectomía descompresiva¹⁴³ como tratamiento de HEC refractaria a 41 paciente. En 19 casos se incluyó el clipaje del aneurisma en el procedimiento quirúrgico.

La presencia de las variables de gravedad, reflejadas en la Tabla 6.4, se asociaron a una alta mortalidad.

Tabla 6.4. Variables de gravedad (I)

Estratificado por mortalidad a 30 días				
	Todos los pacientes (n=324) n (%)	No (n =278) n (%)	Sí (n = 46) n (%)	OR (95% IC)
Coma al ingreso	78 (24)	51 (18)	27 (57)	6,32 (3,26-12,24)
Soporte ventilatorio	132 (40)	90 (32)	42 (91)	21,22 (7,38-61,0)
Hidrocefalia	78 (24)	61 (22)	17 (37)	2,08 (1,07-4,04)
Drenaje ventricular	125 (39)	90 (33)	25 (75)	6,64 (3,22-13,69)
Resangrado	29 (9)	21 (7)	8 (17)	2,57 (1,06-6,22)
Monitorización PIC	148 (46)	107 (39)	41 (89)	13,10 (5,02-34,2)
Episodios HEC	70 (23)	39 (14)	31 (66)	12,66 (6,2-25,58)
Cirugía descompresiva	41 (13)	26 (9)	15 (33)	4,69 (2,24-9,77)

(n: número, %: porcentaje, OR: odds ratio, IC: intervalo de confianza, PIC: presión intracraneal, HEC: hipertensión endocraneal)

Las escalas fisiológicas de gravedad, SAPS II¹⁵¹ y APACHE II,¹⁵² mostraron puntuaciones significativamente mayores en el grupo de mortalidad precoz.

Los grados IV y V de las escalas clínicas de Hunt-Hess y WFNS, se relacionaban con una alta mortalidad (Tabla 6.5).

Tabla 6.5. Variables de gravedad (II)

Estratificado por mortalidad a 30 días				
	Todos los pacientes (n = 324) Media ± DE	No (n =278) Media ± DE	Sí (n = 46) Media ± DE	valor p
APACHE II	15 ± 7	14 ± 6	23 ± 7	<0,001
SAPS II	34 ± 14	31 ± 13	49 ± 14	<0,001
TAS ingreso	143 ± 26	142 ± 26,	151 ± 30	0,045
TAD ingreso	77 ± 17	78 ± 17	73 ± 15	0,076
TAM ingreso	99 ± 18	99 ± 18	99 ± 18	0,963
	n (%)	n (%)	n (%)	Valor p
HUNT-HESS				
I	123 (38)	119 (43)	4 (9)	
II	81 (25)	76 (27)	5 (11)	<0,001
III	28 (9)	22 (8)	6 (13)	
IV	36 (11)	29 (11)	7 (15)	
V	56 (17)	31 (11)	25 (53)	
WFNS	n (%)	n (%)	n (%)	
I	129 (38)	125 (45)	4 (9)	
II	58 (18)	52 (19)	6 (13)	2,94 (0,76-11,41)
III	39 (12)	39 (12)	4 (9)	3,57 (0,84-15,00)
IV	48 (15)	38 (14)	10 (21)	8,22 (2,43-27,71)
V	50 (15)	27 (10)	23 (49)	26,62 (8,51-83,26)

(n: número, %: porcentaje, DE: desviación estándar, TAS: tensión arterial sistólica, TAD: tensión arterial diastólica, OR: odds ratio, IC: intervalo de confianza WFNS: Escala World Federation of Neurosurgical Societies,)

La presencia en TC, de hemorragia intraparenquimatosa o intraventricular, llevaba asociada una mortalidad alta. En 56 casos no se determinó el origen del sangrado (17%), siendo considerada de origen idiopático; este grupo presentó una baja mortalidad, con solo dos fallecimiento (Tabla 6.6).

Tabla 6.6. Variables neurorradiológicas (I)

Estratificado por mortalidad a 30 días				
Todos los pacientes (n = 324)	No (n = 278)	Si (n = 46)	OR (95% IC)	
n (%)	n (%)	n (%)		
HIV	161/324 (46)	129/278 (43)	32/46 (65)	2,50 (1,30-4,80)
Hematoma intracraneal	78/324 (24)	57/278 (21)	21/46 (46)	3,25 (1,70-6,23)
HSA aneurismática	268/324 (83)	224/278 (80,6)	44/46 (96)	5,30 (1,24-22-56)
HSA no aneurismática	56/324 (17)	54/278 (19)	2/46 (4)	0,18 (0,04-0,80)
Isquemia precoz	33/324 (10)	26/278 (9)	7/46 (15)	1,74 (0,70-4,27)
Vasoespasma precoz	41/324 (13)	37/278 (13)	4/46 (9)	0,62 (0,21-1,80)
Categoría mFS	n (%)	n (%)	n (%)	valor p
0	8/324 (3)	8/278 (3)	0/46 (0)	≤0,001
1	59/324 (18)	59/278 (21)	0/46 (0)	
2	47/324 (15)	42/278 (15)	5/46 (11)	
3	96/324 (30)	81/278 (29)	15/46 (32)	
4	114/324 (35)	87/278 (31)	27/46 (57)	

(n: número, %: porcentaje, OR: odds ratio, IC: intervalo de confianza, HIV: hemorragia intraventricular, mFS: escala modificada de Fisher)

En el 76% de los casos el aneurisma fue localizado en la circulación anterior. El tamaño medio del saco aneurismático fue de 6,2 mm. En 66 casos (20%), se detectaron dos o más aneurismas (Tabla 6.7).

Tabla 6.7 Variables neurorradiológicas (II)

Estratificado por mortalidad a 30 días				
Todos los pacientes (n = 324)	No (n = 278)	Si (n = 46)	valor p	
n (%)	n (%)	n (%)		
Localización Aneurisma				
Circulación Anterior	238 (76)	199 (72)	39 (85)	0,102
Circulación Posterior	30 (10)	25 (9)	5 (11)	
No aneurisma	56 (17)	53 (19)	3 (7)	
Localización Agrupada				
ACA-AcomA	99 (31)	82 (30)	17 (36)	0,285
ACI	31 (10)	27 (10)	4 (9)	
ACM	54 (17)	43 (16)	11 (23)	
AcomP	55 (17)	48 (17)	7 (15)	
AV-Basilar-ACP	29 (9)	24 (9)	5 (11)	
Tamaño saco Aneurisma				
No aneurisma	54 (17)	52 (19)	2 (4)	0,043
≤5 mm	129 (40)	112 (40)	17 (37)	
6 -10 mm	110 (35)	90 (32)	20 (43)	
>10 mm	26 (8)	20 (7)	6 (13)	

(n: número, %: porcentaje, ACA: Arteria cerebral anterior, AcomA: Arteria comunicante anterior, ACI: Arteria carótida interna, ACM: Arteria cerebral media, AcomP: Arteria comunicante posterior, AV: Arteria vertebral, AB: Arteria basilar, ACP: Arteria cerebral posterior, mm: milímetros)

Se procedió al cierre quirúrgico del aneurisma con clipaje en 98 casos (30%), y se realizó el cierre por procedimiento endovascular, con coiling, en 156 (48%) casos. En 10 pacientes fueron empleados ambos procedimientos de cierre. El aneurisma no fue excluido en 4 casos, por mala situación clínica de los pacientes y limitar el esfuerzo terapéutico (Tabla 6.8).

En el 94% de los casos se realizó el cierre del aneurisma dentro de las primeras 72 horas,. El tiempo medio de cierre fue mayor en el grupo quirúrgico, sin diferencias significativas entre ambos procedimientos (Tabla 6.8) (Fig 6.2)(Fig 6.3).

Tabla 6.8. Variables de procedimiento de cierre del aneurisma

Todos los pacientes (n = 324) n (%)	Estratificado por mortalidad a 30 días			valor p
	No (n =278) n (%)	Sí (n = 46) n (%)		
<i>Tipo procedimiento</i>				
No procedimiento	60/324 (19)	54/278 (19)	6/46 (13)	0,574
Clipaje quirúrgico	98/324 (30)	85/278 (31)	13/46 (28)	
Embolización (coils)	156/324 (48)	123/278 (44)	26/46 (55)	
Ambos	10/324 (3)	9/278 (3)	1/46 (2)	
<i>Tiempo exclusión</i>				
No realizado	60/324 (18,6)	54/278 (19,6)	6/46 (13,0)	0,931
< 24 horas	154/324 (47,8)	130/278 (47,1)	24/46 (52,2)	
24 -48 h	75/324 (23,3)	63/278 (22,8)	12/46 (26,1)	
48 -72 h	20/324 (6,2)	17/278 (6,2)	3/46 (6,5)	
> 72 h	13/324 (4,1)	12/278 (5,4)	1/46 (2,2)	

(n: número, %: porcentaje)

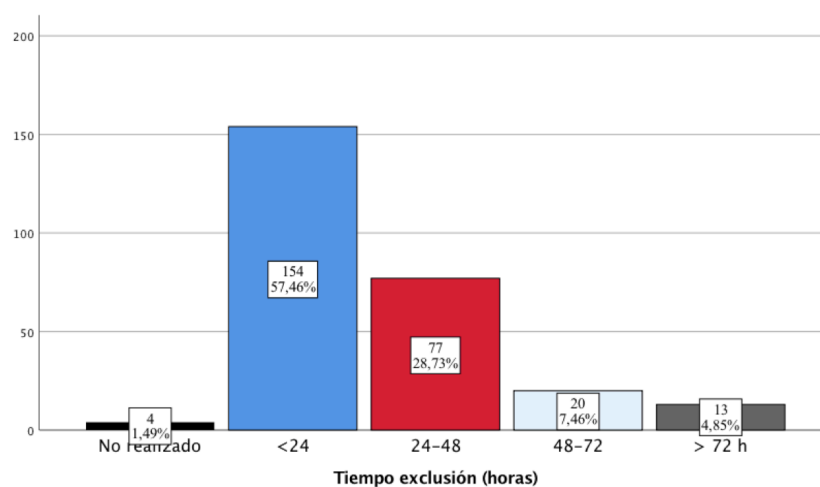


Figura.6.2. Tiempo transcurrido entre el ingreso y el cierre del aneurisma

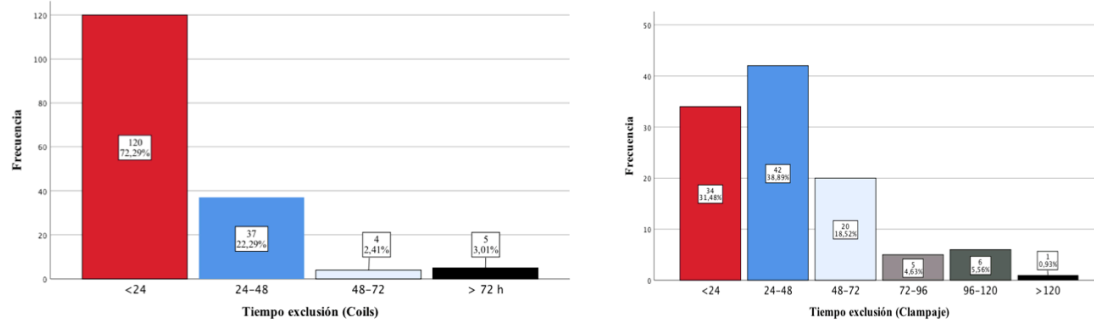


Figura. 6.3. Tiempo transcurrido hasta el cierre del aneurisma según el procedimiento empleado

El recuento leucocitario y los niveles glucémicos medios, en las primeras 72 horas, fueron superiores en el grupo de mortalidad precoz, con diferencia significativa.

En el 30% de los casos se observaron alteraciones en la concentración del sodio plasmático. Un total de 24 pacientes presentaron hiponatremia leve-moderada, con niveles de sodio plasmático menores de 135 mEq/l y en 72 pacientes (22%), se observaron niveles de natremia superiores a 146 mEq/l. La situación de hipernatremia, pero no de hiponatremia, se asoció a una mayor mortalidad (Tabla 6.9).

Tabla 6.9. Variables analítica

	Estratificado por mortalidad a 30 días			Valor p
	Todos los pacientes (n =324)	No (n =278)	Si (n =46)	
	Media ± DE	Media ± DE	Media ± DE	
Hemoglobina ingreso	13 ±1,8	13±1,7	12,54 ±2,2	0,094
Leucocitos ingreso	12.825 ±4.919	12.399 ±4.271	15.157 ±7.402	<0,05
Neutrófilos ingreso	10.727±4.622	10.327±4.131	13.139 ±6.424	<0,05
Plaquetas ingreso	226.420 ± 62.78	228,950±62.89	207.850 ±59.41	0,294
inr ingreso	1,05 ±0,18	1,04 ±0,15	1,12 ±0,3)	0,004
Fibrinógeno ingreso	406 ±84	403 ±84	419±83	0,186
Glucemia	140±42	137±41	158 ±43	0,002
Natremia	142 ±6	141 ±5	146±7	<0,05
Lactato	1,5 ±1	1,5 ±1	1,8±1,0	0,029

(n: número, DE: desviación estándar)

6.3. Preprocesado de datos

6.3.1. Correlación entre variables

Se observó una correlación de Pearson mayor de 0.80 (80%) entre las variables cuantitativas: SAPS II y Apache II; Leucocitos y Neutrófilos, y TAM/TAS/TAD. Estas variables, muy relacionadas, podían añadir información redundante al modelo por lo que las variables Apache II, Neutrófilos y TAM, fueron excluidas (Fig. 6.4).

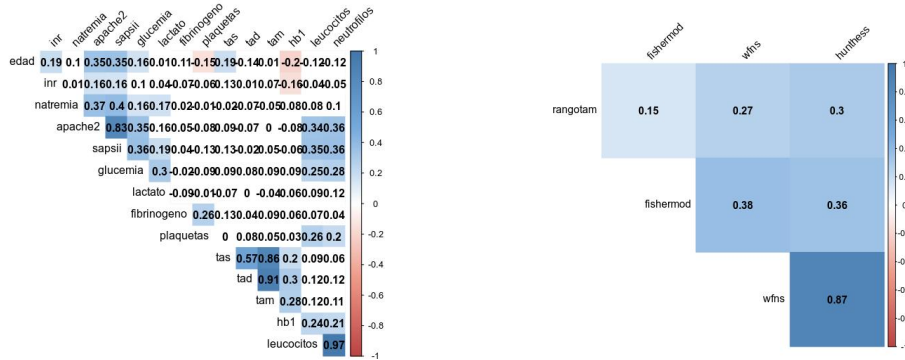


Figura. 6.4. Correlación entre variables

Entre las variables ordinales se observó una correlación de Kendall mayor del 80% entre : Hunt-Hess y WFNS. La variable Hunt-Hess fue excluida.

6.3.2. Variables con varianza próxima a cero

También se excluyeron las variables con varianza próxima a cero o las variables que entre las dos categorías más numerosas tenían una relación de 95/5 o que tenían menos de 10 valores únicos, por su escasa utilidad a la hora de establecer diferencias entre grupos (Tabla 6.10).

Tabla 6.10. Variables con varianza próxima a cero

Todos los pacientes (n =324)		
	No	Sí
	n(%)	n(%)
Anticoagulación	312 (96)	12 (4)
Tóxicos (cocaína)	318(98)	6 (2)
Antecedentes familiares ictus	318 (98)	6 (2)
Antecedentes epilepsia	319 (98)	5 (2)

(n: número, %: porcentaje)

6.3.3. Variables genéricas de escala pronóstico de mortalidad

Se excluyeron escalas pronóstico genéricas, como la escala SAPS II, por no ser específicas para HSA y estar constituidas por asociación de diferentes variables predictoras. Anteriormente ya se había excluido la escala Apache II por su correlación con la SAPS II.

6.3.4. Variables con valores perdidos o ausentes

Dado que sólo había 7 variables con valores perdidos y el número de casos con valores ausentes no era superior a 5 en ninguna de las variables, excepto en la variable lactato que presentaba 56 casos, se decidió no realizar imputaciones de valores ausentes. La variable lactato se excluyó ya que su inclusión en el análisis podía producir una reducción notable del tamaño de la muestra (Tabla 6.11).

Tabla 6.11. Variables con valores perdidos o ausentes

	valores perdidos <i>n</i>
Tiempo exclusión aneurisma "timexluane"	2
Rango TAM "rangotam"	1
inr	1
Fibrinógeno "fibrinógeno"	5
Leucocitos "leucocitos"	1
Neutrófilos "neutrófilos"	1
Lactato "lactato"	56

(*n*: número)

6.4. Variables predictoras

En la tabla 6.12 se incluyen las variables seleccionadas por los distintos métodos utilizados para la selección de las mismas, limitando a cinco el número de predictores seleccionados por cada método.

Tabla 6.12. Selección de variables por los distintos métodos empleados

	Regresión Lasso	Random Forest	Boruta	Algoritmo genético	Total
Episodio HEC	1	2	1	1	4
Natremia	-	3	5	5	3
WFNS	4	-	2	3	3
Soprote Ventilatorio	3	-	3	-	2
Edad	-	1	4	-	2
Antec. HTA	2	-	-	2	2
Cefalea ingreso	5	-	-	-	1
inr	-	4	-	-	1
TAS	-	5	-	-	1
Vasoespasma precoz	-	-	-	4	1

(HEC: hipertensión endocraneal, HTA: hipertensión arterial, WFNS: Escala World Federation of Neurosurgical Societies, inr: international normalized ratio, TAS: tensión arterial sistólica)

A partir de las 10 variables preseleccionadas, y mediante un proceso de selección por pasos (“*backward elimination*”), se fueron eliminando predictores hasta dejar cinco variables finales.

6.5. Modelo de regresión logística seleccionado

El modelo seleccionado final contenía las siguientes variables predictoras: ***episodiosHEC, edad, antecedentes HTA, soporte ventilatorio y natremia.***

Aplicando el método de regresión logística con las variables seleccionadas, se calcularon los coeficientes y las odds del modelo (Tabla 6.13).

Tabla 6.13. Coeficientes de las variables que conforman el modelo inicial

	Coeficiente	EE	Wald	Valor p	Odds	IC 95%
Intercepción	-20,60	5,13	-4,01	<0,001		
episodiosHEC	2,41	0,52	4,59	<0,001	12,51	3,87- 40,5
Edad	0,08	0,02	3,94	<0,001	1,05	1,03 -1,10
Antecedente HTA	1,18	0,48	2,45	0,014	5,77	2,84- 12,30
Soporte ventilatorio	1,71	0,60	2,88	0,003	16,22	6,76- 48,20
Natremia	0,08	0,03	2,39	0,017	1,09	1,01 – 1,16

(EE: error estándar, HEC: hipertensión endocraneal, HTA: hipertensión arterial, IC: intervalo de confianza)

6.6. Comprobación de los supuestos del modelo

6.6.1. Linealidad

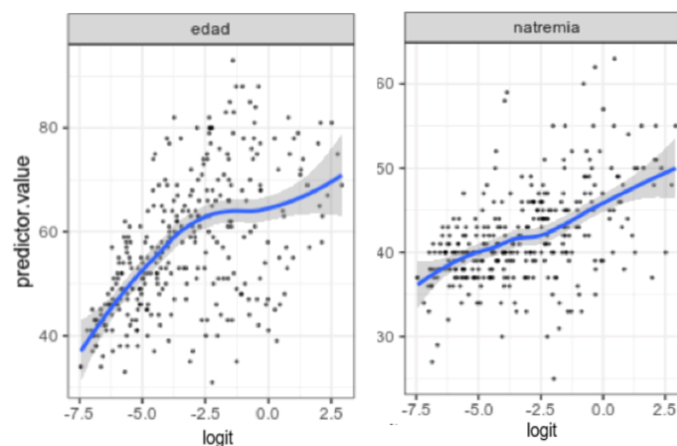


Figura. 6.5. Linealidad en el logit de las variables cuantitativas “edad” y “natremia”.

Los gráficos de dispersión (Fig.6.5) mostraron que, si bien la variable *natremia* podía estar bien alineada con el resultado, la variable *edad* no lo estaba. A ser la linealidad de las variables cuantitativas, esencial en estos modelos, se valoró si distintas

transformaciones curvilíneas de estas ajustaban mejor su relación no lineal con la variable dependiente, incluyendo una transformación no paramétrica (Tabla 6.14). Con la función `fform` de la librería `PanJen` de R se realizó el ajuste con varias transformaciones predefinidas.

Tabla 6.14. . Transformaciones curvilíneas a las variables “edad” y “natremia”

	Likelihood Ratio Test			R2	C index (AUC)
	chi2	d.f	Pr(> chi2)		
linear	115.06	9	<0.0001	0.543	0.931
edad cat<65	109.66	9	<0.0001	0.521	0.928
square	122.59	10	<0.0001	0.572	0.937
linearspline	120.78	10	<0.0001	0.565	0.939
rcs	123.54	12	<0.0001	0.575	0.937
mfp				0.575	0.936

edad

	Likelihood Ratio Test			R2	C index (AUC)
	chi2	d.f	Pr(> chi2)		
linear	108.90	8	<0.0001	0.543	0.931
natremia cat<145	112.77	9	<0.0001	0.534	0.931
square	118.76	10	<0.0001	0.557	0.935
linearspline				0.543	0.931
rcs	122.98	12	<0.0001	0.573	0.939
mfp				0.557	0.935

natremia

De las distintas transformaciones curvilíneas realizadas debería aplicarse una transformación cuadrática (“square”) a la variable *edad* y a la variable *natremia*. Sin embargo, como puede verse en la tabla 6.14, esta transformación aportaba poca mejora predictiva, por lo que se decidió mantener el supuesto de linealidad de ambas variables cuantitativas, evitando aumentar el número de predictores, que podría llevar a un sobreajuste del modelo.

6.6.2. Aditividad

En el modelo se podía intuir la interacción de la variable “edad” con algunas de las otras variables. Al realizar un análisis de la varianza (ANOVA) del modelo con las interacciones entre la edad y el resto de predictores, se comprobó que no existía una interacción significativa entre la edad y el resto de variables seleccionadas (Tabla 6.15).

Tabla 6.15. Análisis de la varianza para comprobar la aditividad de la variable edad

Factor	Chi-square	d.f.	p
edad (Factor+Higher Order Factors)	13.23	4	0.0102
All Interactions	11.12	3	0.0111
episohec (Factor+Higher Order Factors)	11.70	2	0.0029
All Interactions	7.54	1	0.0060
Hta ((Factor+Higher Order Factors)	7.00	2	0.0301
All Interactions	0.31	1	0.5758
soportvent (Factor+Higher Order Factors)	11.20	2	0.0037
All Interactions	0.03	1	0.8648
natremia (Factor+Higher Order Factors)	18.22	33	0.9826
edad*episohec (Factor+Higher Order Factors)	7.54	1	0.0600
edad*hta (Factor+Higher Order Factors)	0.31	1	0.5758
Edad*soportvent (Factor+Higher Order Factors)	0.03	1	0.8648
TOTAL INTERACTION	11.12	3	0.011
TOTAL	25.86	40	0.9592

6.6.3. Otros supuestos

Se aplicó el Factor de Inflación de la Varianza (FIV) para detectar el grado de colinealidad (Fig 6.6).

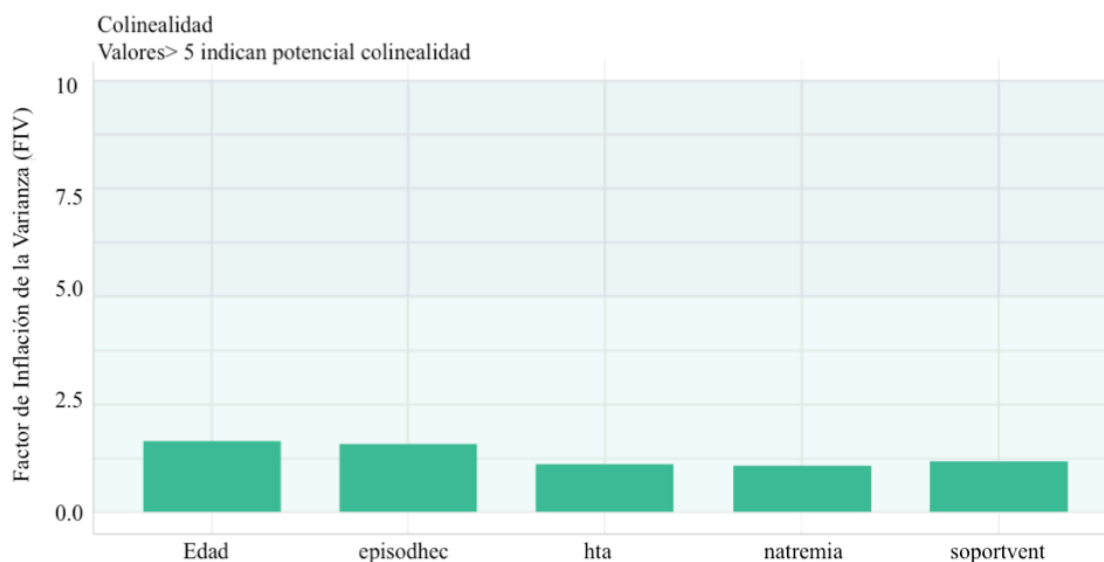


Figura. 6.6. Factor de inflación de la varianza para determinar colinealidad

Ninguna de las variables predictoras del modelo seleccionado presentó un grado de colinealidad (FIV >5) suficientemente importante. Se podía afirmar que no hay problema de colinealidad en este modelo.

En síntesis: la metodología empleada seleccionó como modelo más parsimonioso y que mejor explicaba la variabilidad observada en la variable dependiente: *fallecimiento precoz*, la que incluía las 5 variables predictoras siguientes: *episodiosHEC*, *edad*, *antecedentes de HTA*, *soporte ventilatorio* y *natremia*. Asumiendo que las transformaciones de las variables “edad” y “natremia”, conllevaba un aumento del número de predictores con el consiguiente riesgo de sobreajuste del modelo y que ello no suponía una mejora relevante en el rendimiento predictivo respecto al modelo más simple, se decidió no incluir estas transformaciones.

Por otra parte, la dispersión detectada no fue excesiva y los casos atípicos detectados tampoco representaron un problema importante.

6.7. Estimación de los parámetros del modelo

6.7.1. Estimación de los coeficientes de regresión ajustados

Para evitar que el modelo fuera excesivamente optimista y pudiera aplicarse a otras muestras poblacionales, se procedió a la contracción de sus coeficientes.

En la tabla 6.16 se describe los resultados de la contracción del modelo aplicando distintos métodos de contracción. Los métodos utilizados para su contracción se obtuvieron de la librería *glmnet* y *brglm* del programa informático R.

Tabla 6.16. Coeficientes penalizados con los diferentes métodos de contracción

	<i>Original</i>	<i>Heurístico</i>	<i>Bootstrap</i>	<i>Penalizado</i>	<i>Firth</i>	<i>Ridge</i>	<i>Lasso</i>
<i>Episodios HEC</i>	2,42	2,31	2,21	2,14	2,30	1,94	2,19
<i>Edad</i>	0,08	0,07	0,07	0,07	0,07	0,06	0,07
<i>Antecedente HTA</i>	1,18	1,12	1,07	1,07	1,12	1,01	1,03
<i>Soporte ventilatorio</i>	1,70	1,63	1,55	1,53	1,62	1,33	1,48
<i>Natremia</i>	0,08	0,07	0,07	0,08	0,07	0,07	0,07

(*HEC: hipertensión endocraneal, HTA: hipertensión arterial*)

En la tabla 6.17 quedan reflejados los cambios producidos en la discriminación (AUC) y en la pendiente de calibración del modelo, tras aplicar los distintos métodos de contracción de los coeficientes.

Tabla 6.17. Discriminación y pendiente de calibración tras aplicar la contracción al modelo por diferentes métodos

	Pendiente calibración	AUC
Original	1	0.926
Shrinkage Uniforme	0.91	0.926
Bootstrap	0.91	0.926
Shrinkage Penalizado	0.90	0.926
Método Firth	0.95	0.926
Método Ridge	0.81	0.933
Método Lasso	0.88	0.918

(AUC: area bajo la curva)

Se seleccionó el modelo de contracción penalizado (Shrinkage Penalizado), representado, en trazo rojo, en la figura 6.7.

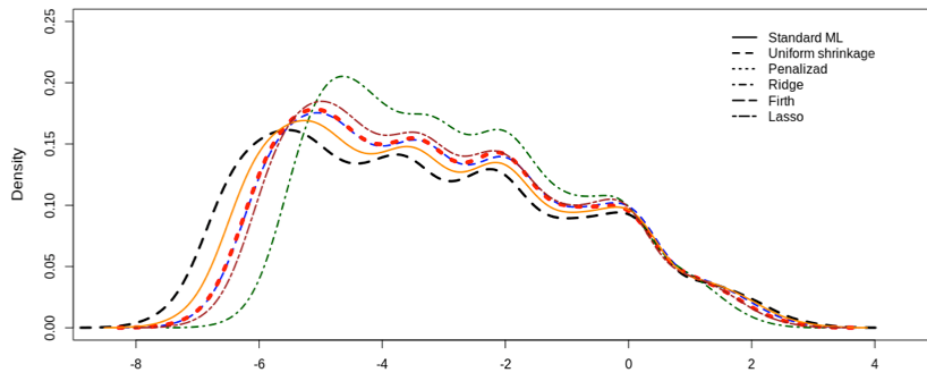


Figura. 6.7. Distribución del predictor según contracciones aplicadas

6.7.2. Interpretación y significación de los coeficientes del modelo final

6.7.2.1. Descripción del modelo final seleccionado

En la tabla 6.18, y 6.19 quedan reflejados los coeficientes de las variables componentes del modelo final, una vez penalizados y ajustados los OR con los intervalos de confianza.

Tabla 6.18. Comparación de los coeficientes original y penalizado

	Regresión logística original				Regresión logística penalizada			
	Coeficiente	EE	Wald	Valor p	Coefic	EE	Wald	Valor p
Intersección	-20,60	5,13	-4,01	<0,001	-19,39	4,84	-4,01	<0,001
EpisodiosHEC	2,42	0,53	4,59	<0,001	2,14	0,47	4,60	<0,001
Edad	0,08	0,02	3,94	<0,001	0,07	0,02	3,87	0,001
Antecedente HTA	1,18	0,48	2,45	0,014	1,07	0,44	2,44	0,014
Soprote ventilatorio	1,70	0,59	2,88	0,004	1,53	0,52	2,97	0,003
Natremia	0,08	0,03	2,39	0,017	0,08	0,03	2,43	0,015

(EE: error estándar, HEC: hipertensión endocraneal, HTA hipertensión arterial)

Tabla 6.19. Coeficientes del modelo final con los odds ratio ajustados

	<i>Coeficiente</i>	<i>EE.</i>	<i>Wald</i>	<i>Valor p</i>	<i>OR</i>	<i>IC</i>
<i>Intercepción</i>	-19,39	4,84	-4,01	<0,001		
<i>Episodios HEC</i>	2,14	0,46	4,60	<0,001	8,49	3,41- 21,13
<i>Edad</i>	0,07	0,02	3,87	0,001	1,07	1,03 - 1,11
<i>Antecedente HTA</i>	1,07	0,44	2,44	0,015	2,91	1,24 - 6,90
<i>Soporte ventilatorio</i>	1,53	0,51	2,97	0,003	4,61	1,69 - 12,66
<i>Natremia</i>	0,08	0,03	2,43	0,015	1,08	1,02 - 1,14

(*EE: error estándar, OR: odds radio, IC: intervalo de confianza, HEC: hipertensión endocraneal, HTA hipertensión arterial*)

6.7.2.2. Anova del modelo final

La tabla 6.20, refleja la significancia individual de los predictores que conforman el modelo. A mayor valor del coeficiente Chi-cuadrado, mayor contribución al modelo.

Tabla 6.20. Anova del modelo final.

	<i>Chi-cuadrado</i>	<i>Grados de libertad</i>	<i>Valor p</i>
<i>Episodios HEC</i>	21,14	1	<,001
<i>Edad</i>	14,98	1	0,001
<i>Antecedentes HTA</i>	5,95	1	0,014
<i>Soporte ventilatorio</i>	8,82	1	0,003
<i>Natremia</i>	5,89	1	0,015
<i>TOTAL</i>	56,43	5	<,001

(*HEC: hipertensión endocraneal, HTA hipertensión arterial*)

6.7.2.3. Interpretación y significación del modelo final

El modelo desarrollado nos indica que: la posibilidad que tiene un paciente ingresado por HSAe de fallecer en los primeros días del ingreso será 8.49 (OR) veces mayor si presenta episodios de HEC; si es hipertenso las posibilidades de muerte precoz será 2.98 veces mayor y será 4.61 veces más frecuente en caso de necesitar soporte ventilatorio. Tendrán más posibilidades de fallecer cuanto más edad se tenga y conforme aumente la concentración plasmática de sodio (tabla 6.21).

Tabla 6.21. Coeficientes y OR ajustadas de las variables del modelo final

<i>Variables</i>	<i>Coeficiente β</i>	<i>$\pm DE$</i>	<i>valor P</i>	<i>OR ajustado (95% IC)</i>
<i>Natremia</i>	0,076	0,031	0,015	1,079 (1,015-1,148)
<i>Edad</i>	0,071	0,017	<0,001	1,071(1,034-1,109)
<i>AntecHTA</i>	1,071	0,439	0,014	2,918(1,235-6,900)
<i>EpisodosHEC</i>	2,139	0,465	<0,001	8,492(3,412-21,139)
<i>SoportVent.</i>	1,529	0,515	0,003	4,615(1,682-12,665)

(DE: desviación estándar, OR: odds ratio, IC: intervalo de confianza, HEC: hipertensión endocraneal, HTA hipertensión arterial)

Aplicando la función matemática en que se basa la función logística, las probabilidades pronosticadas de mortalidad precoz puede calcularse mediante la fórmula:

Valor pronosticado = Probabilidad mortalidad precoz = $P = 1 / (1 + e^{-LP})$

$$P = 1 / (1 + e^{-(-19.39 + 2.13 * \text{Episodhecsí} + 0.06 * \text{Edad} + 1.07 * \text{HTA} + 1.53 * \text{soportvent} + 0.080 * \text{natremia})})$$

6.8. Evaluación del rendimiento

6.8.1. Rendimiento global del modelo

El rendimiento del modelo fue valorado con la R^2 de Nagelkelke y, como medida alternativa, por el sistema de puntuaciones de Brier. (Tabla 6.22).

Tabla 6.22. Rendimiento global del modelo

<i>R² de Nagelkelke</i>	0,509
<i>Brier</i>	0,076

6.8.2. Discriminación del modelo

6.8.2.1 Área bajo la Curva (AUC) ROC

El poder discriminativo de nuestro modelo, reflejado en el AUC-ROC era de 0,926, IC 95%: (0,90-0,96), lo que representa una buena discriminación (Fig. 6.8) al diferenciar adecuadamente a los pacientes que fallecían de los que no lo hacen.

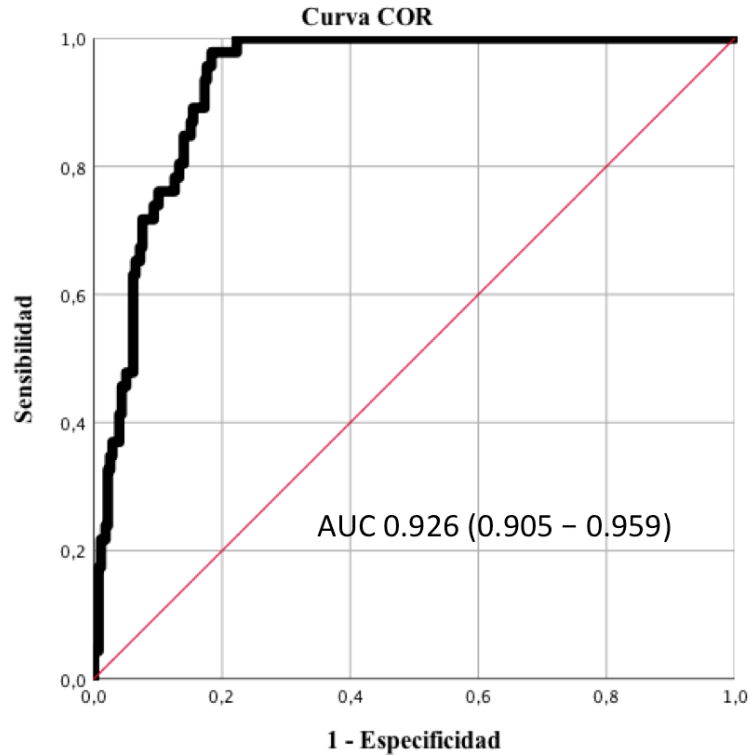


Figura. 6.8. Área bajo la curva ROC con intervalo de confianza

6.8.2.2. Curva de precisión – sensibilidad (AUC-PR)

La muestra empleada en el estudio presenta un importante desequilibrio entre el número de pacientes fallecidos y los no fallecidos (46/278), por lo que para valorar mejor la discriminación del modelo, se aplica la curva pre-recall que traza la relación entre verdaderos positivos (recall=sensibilidad) frente al valor predictivo positivo (VPP). (Fig. 6.9)

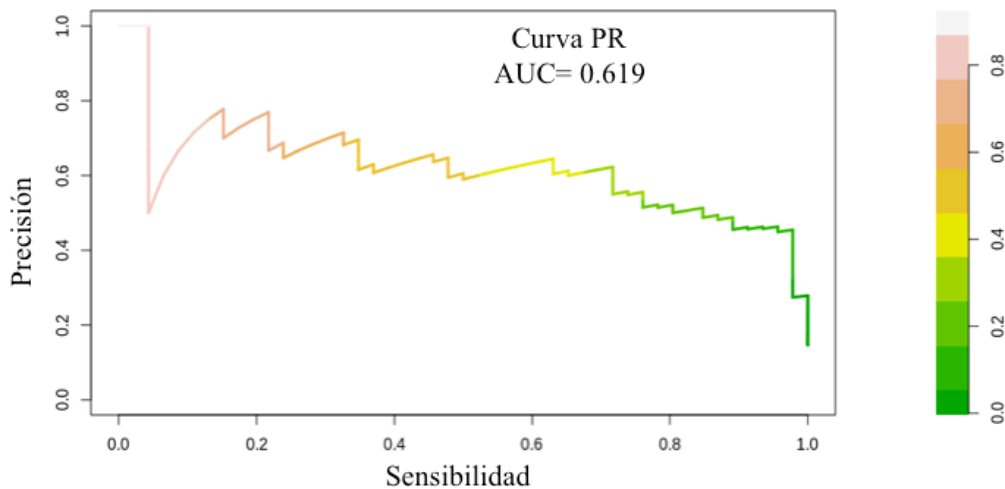


Figura. 6.9. Curva precisión-sensibilidad (AUC-PR)

Como se observa en la figura 6.9 el AUC –PR es 0,619, menor que el área bajo la curva ROC, al tener en cuenta en su elaboración solo los casos positivos.

6.8.2.3 Pendiente (“slope”) de discriminación

La pendiente de discriminación representada en la Fig. 6.10, refleja la separación entre el grupo donde se cumple el pronóstico de aquel donde no lo hace.

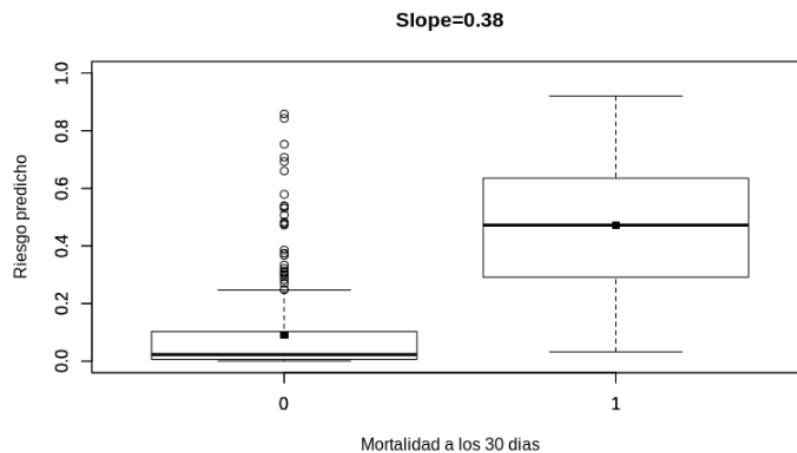


Figura. 6.10. Pendiente (“slope”) de discriminación.

Mediana del grupo *sí fallecimiento* = 0,47; mediana del grupo *no fallecimiento* = 0,09

Diferencia entre las medias = 0,38

La pendiente de discriminación (Slope) obtuvo un valor corregido de 0,380, lo que se considera un buen resultado. El intervalo de confianza al 95% (IC 95%) de esta diferencia de medias se calculó mediante Welch Two Sample t-test: IC95%: -0,46 a -0,31 siendo las diferencia estadísticamente significativa.

6.8.2.4. Eficacia predictiva del modelo. Índice de Youden.

En este estudio se utilizó para establecer el punto óptimo de corte de la curva ROC, el criterio de Youden (sensibilidad+especificidad-1) y establecer los valores de eficacia predictiva del modelo; sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo (tabla 6.23).

Tabla 6.23. Rendimiento predictivo. Criterio de Youden

	Estimado	95% IC
Punto de corte	0,119	
Sensibilidad	0,978	0,884-0,999
Especificidad	0,798	0,745-0,844
VPP	0,454	0,381-0,971
VPN	0,995	0,973-0,996
LP positivo	4,855	3,810-6,185
LP negativo	0,027	0,003-0,189
FP	54	
FN	1	
Criterio óptimo	0,776	

(IC: intervalo confianza, VPP: valor predictivo positivo, VPN: valor predictivo negativo, LP: razones de verosimilitud, FP: falso positivo, FN: falso negativo)

6.8.3. Calibración del modelo

6.8.3.1 Curva y pendiente de calibración

En nuestro modelo, la intercepción de la pendiente fue 0 y la pendiente de calibración fue de 1,108 (fig. 6.11), que reflejaba una discreta subestimación de los resultados.

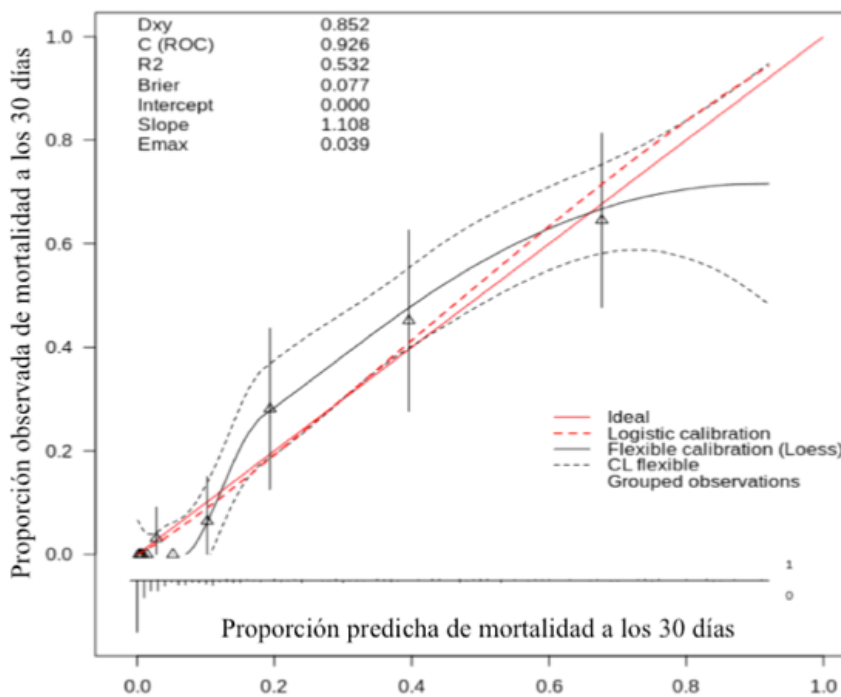


Figura.6.11. Curva de calibración del modelo

(Dxy: estadístico D de Somers, ROC: área bajo la curva; R²: estadístico R² de Nagelkerke, Emax: estadístico E de Harrell)

6.8.3.2. Test de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow

Como se observa en la tabla 6.24, los valores observados y esperados en la prueba de Hosmer Lemeshow fueron muy similares.

Tabla 6.24. Test de HOSMER- LEMESHOW

<i>Hosmer- Lemeshow</i>				
<i>Mortalidad precoz</i>		<i>No</i>		<i>Sí</i>
<i>Deciles</i>	<i>Observado</i>	<i>Esperado</i>	<i>Observado</i>	<i>Esperado</i>
<i>0,001- 0,003</i>	<i>32</i>	<i>31,9</i>	<i>0</i>	<i>0,075</i>
<i>0,003- 0,006</i>	<i>32</i>	<i>31,8</i>	<i>0</i>	<i>0,144</i>
<i>0,006- 0,010</i>	<i>30</i>	<i>29,7</i>	<i>0</i>	<i>0,229</i>
<i>0,010- 0,020</i>	<i>32</i>	<i>31,5</i>	<i>0</i>	<i>0,450</i>
<i>0,020- 0,035</i>	<i>31</i>	<i>31,1</i>	<i>1</i>	<i>0,888</i>
<i>0,035- 0,071</i>	<i>30</i>	<i>28,4</i>	<i>0</i>	<i>1,536</i>
<i>0,071- 0,131</i>	<i>30</i>	<i>28,7</i>	<i>2</i>	<i>3,226</i>
<i>0,131- 0,286</i>	<i>23</i>	<i>25,1</i>	<i>8</i>	<i>5,911</i>
<i>0,286- 0,509</i>	<i>17</i>	<i>18,9</i>	<i>14</i>	<i>12,05</i>
<i>0,509- 0,921</i>	<i>11</i>	<i>10,5</i>	<i>21</i>	<i>21,483</i>

Al aplicar el test de contraste de hipótesis a la prueba de Hosmer- Lemeshow, no se apreciaron diferencias significativas ($p > 0,05$), lo que indicaba un ajuste adecuado del modelo (Tabla 6.25).

Tabla 6.25. Prueba de contraste aplicada a los resultados del test de Hosmer-Lemeshow

<i>Chi-cuadrado</i>	<i>Valor p</i>
<i>10,18</i>	<i>0,25</i>

6.8.3.3. Nivel de calibración alcanzado

El nivel de calibración alcanzado en este modelo predictivo fue considerado como moderado. La pendiente de la curva de calibración, usando funciones loess, fue 1.108, lo que infraestima ligeramente el riesgo de mortalidad. La prueba de contraste de hipótesis del test de Hosmer- Lemeshow resultó no significativa.¹²⁶

6. 9. Validación interna del modelo

6.9.1. Validación Bootstrap:

Los resultados de la validación interna mediante bootstrapping (500 copias), mostraron una calibración que sobreestimaba ligeramente los resultados del modelo, con una corrección del valor de la pendiente estimado de 1.037 frente a 1 original, considerándose un buen resultado por su proximidad a 1 (Tabla 6.26).

Tabla 6.26 Validación interna por bootstrapping, (500 muestras)

	<i>Muestra original</i>	<i>Bootstrap</i>	<i>test</i>	<i>Optimismo</i>	<i>Optimismo corregido</i>
<i>AUC</i>	0,925	0,929	0,920	0,009	0,916
<i>Dxy</i>	0,851	0,857	0,840	0,017	0,834
<i>R²</i>	0,509	0,524	0,515	0,009	0,500
<i>Intercepción</i>	0,000	0,000	0,061	-0,061	0,061
<i>Pendiente</i>	1,000	1,000	1,037	-0,037	1,037
<i>Emax</i>	0,000	0,000	0,019	0,019	0,019

(*AUC*: área bajo la curva; *Dxy*: estadístico *D* de Somers, *R²*: estadístico *R²* de Nagelkerke,

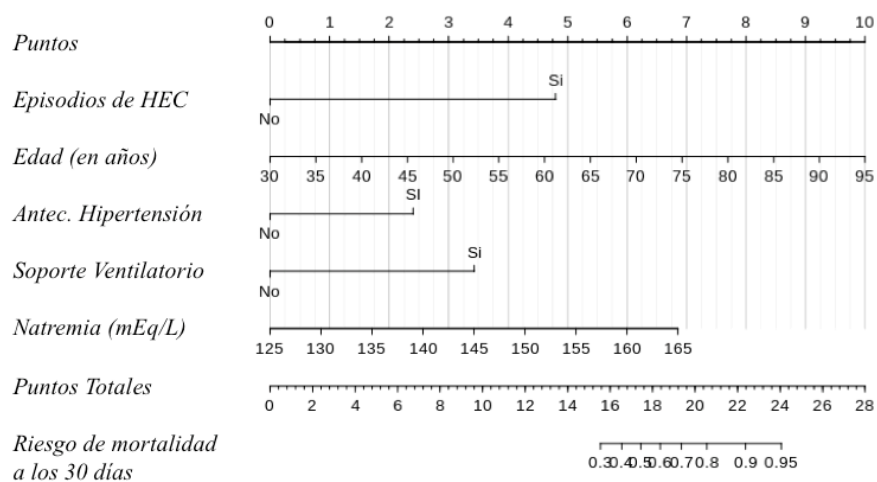
Emax: estadístico *E* de Harrell)

6.10. Formato de presentación del modelo

6.10.1 Nomograma estático

Se crea un nomograma estático, como formato de presentación gráfica de la ecuación del modelo desarrollado con los cinco predictores, donde están representados los valores que pueden asumir cada una de las variables (Tabla 6.27).

Tabla 6.27. Nomograma estático del modelo de predicción



6.10.2. Puntuación de riesgo y probabilidad de muerte

A partir del nomograma estático, se elaboraron las tablas de puntuación de riesgo de cada variable y la predicción de riesgo de mortalidad precoz, según la puntuación total alcanzada (Tabla 6.28 y 6.29):

Tabla 6.28. Tabla de puntuación del modelo

Variable	Puntuación	Variable	Puntuación
HIPERTENSIÓN ENDOCRANEAL		ANTECEDENTES HTA	
Sí	5	Sí	2
No	0	No	0
EDAD(á)		SOPORTE VENTILATORIO	
30	0	Sí	3
35	1	No	0
40	2	NATREMIA (en mEq/L)	
45	2	125	0
50	3	130	1
55	4	135	2
60	5	140	3
65	5	145	3
70	6	150	4
75	7	155	5
80	8	160	6
85	8	165	7
90	9		
95	10		

Tabla 6.29. Tabla de predicción de riesgo de muerte según puntuación

Puntos totales	Riesgo de muerte precoz (%)
16	0,35
17	0,40
18	0,55
19	0,60
20	0,75
21	0,80
22	0,90
24	0,95

(%: porcentaje)

Con el uso de los correspondientes software informáticos, se pueden crear nomogramas dinámicos¹⁴⁴ que facilitan la transmisión de los resultados, haciendo el uso del modelo fácil y accesible a los diferentes profesionales. La calculadora WEB utiliza fórmulas de regresión e intervalos de confianza para las predicciones

Aplicamos el nomograma de predicción desarrollado a los pacientes de nuestro modelo, obteniéndose los resultados reflejados en la figura 6.12, donde no se aprecia ningún fallecimiento con puntuación menor de 12 y un aumento la tasa de mortalidad a partir de los 12 puntos (Fig. 6.13).

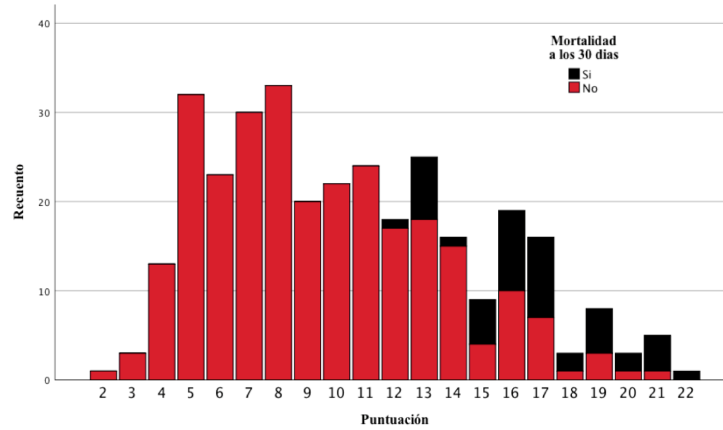


Figura 6.12. Gráfica de barras acumuladas donde se muestra la mortalidad asociada a la puntuación pronóstica en nuestra serie

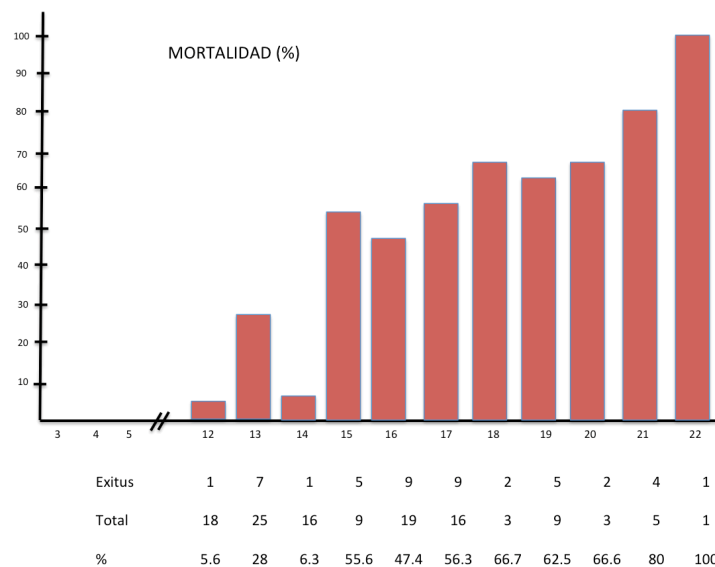


Figura 6.13. Mortalidad precoz y porcentaje en función de la puntuación predictiva de nuestra escala, aplicada a nuestro modelo de desarrollo

6.11. Valoración del estado funcional y la mortalidad de los pacientes a los seis meses y al año de evolución

Durante el periodo de hospitalización fallecieron 51 pacientes, el 16% de los ingresados. Cuarenta y seis pacientes (14%) fallecieron en los primeros 30 días de hospitalización (fig. 6.14), siendo la muerte encefálica, en el 44% de los casos, la causa principal de fallecimiento.

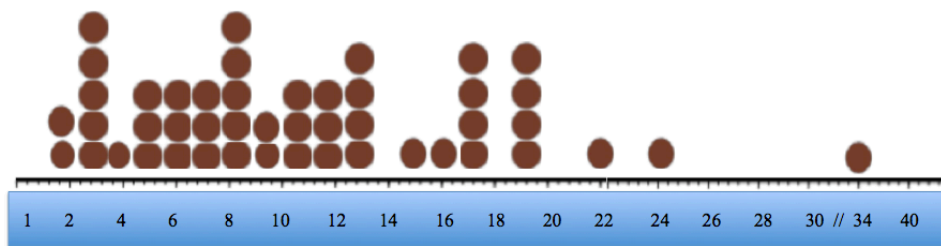


Figura 6.14. Tiempo transcurrido en días, desde el ingreso al fallecimiento precoz

Un total de 278 pacientes (67%), se dieron de alta a sus domicilios; 43 pacientes fueron trasladados a otros centros hospitalarios dentro de la misma comunidad autónoma y 13 dados de alta a hospitales de otras comunidades autónomas o a sus países de origen. (fig. 6.15). La estancia media hospitalaria fue de 22 ± 19 días, y la estancia en UCI de 9 ± 8 días. El tiempo de estancia media de los fallecidos hospitalarios fue de 10 días (rango 3- 114).

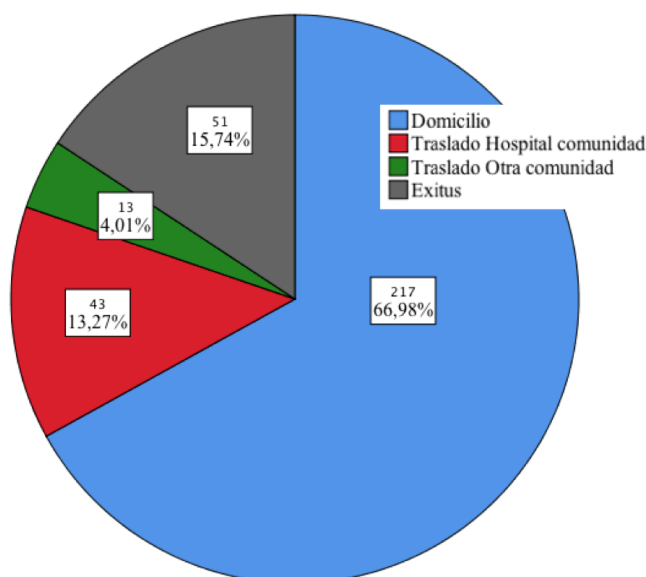


Figura 6.15. Destino de los pacientes tras hospitalización

Se realizó una valoración del estado funcional de los pacientes a los seis meses y al año de evolución, aplicando la escala de mRS dicotomizada en: buenos resultados (mRS 0-2) y malos resultados (mRS 3-6).

Con una tasa de seguimiento del 94% de la muestra, 179 pacientes (59%) presentaban un buen estado funcional, con un mRS 0-2 a los seis meses del alta (fig 5.16); en este grupo se registraron 59 fallecidos (19%).

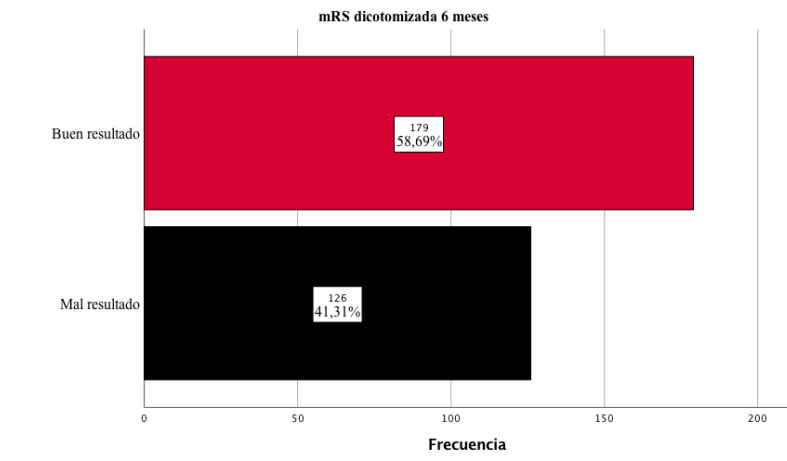


Figura 6.16. Resultados agrupados de la evaluación pronóstico por la escala de Rankin a los 6 meses

A partir de los 12 meses del alta, con una tasa de seguimiento de la muestra del 85,8%, 153 pacientes (55%), mostraban un buen resultado funcional, con un mRS 0-2 (fig 6.17). El número de pacientes fallecidos registrados al año fue de 61 (22%).

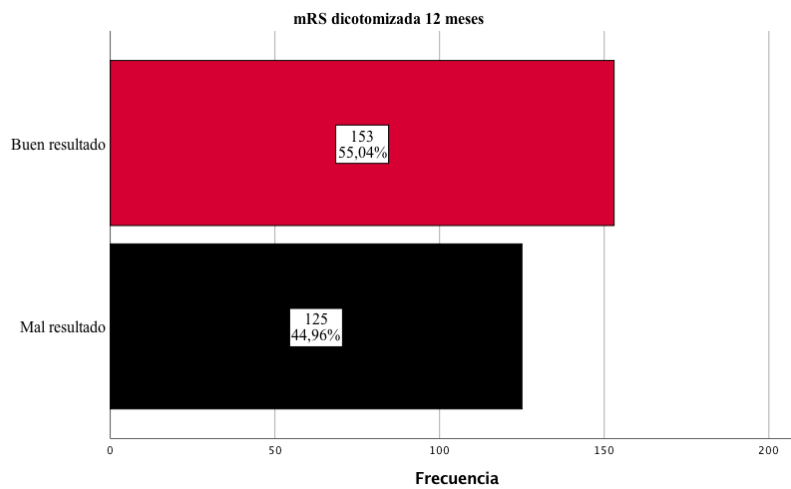


Figura 6.17. Resultados agrupados de la evaluación pronóstico por la escala de Rankin a los 12 meses

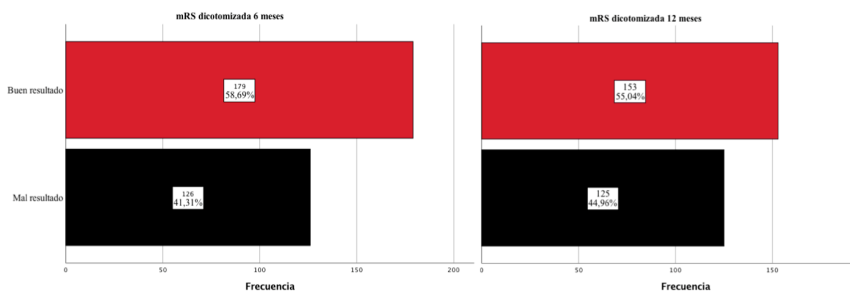


Figura 6.18. Resultados funcionales por mRS, a los 6 y 12 meses de evolución



VII. DISCUSIÓN

VII. DISCUSIÓN:

Los modelos pronóstico en medicina, pretenden predecir las posibilidades que una persona, no necesariamente enferma, pueda presentar un cambio en su estado de salud, en un tiempo futuro. Estos modelos no explican las causas ni el curso evolutivo de la enfermedad, sino que predicen las consecuencias que los cambios en el estado de salud puedan tener en un paciente en particular. Servirán para informar y orientar al médico sobre el pronóstico futuro del enfermo, ayudando en la toma de decisiones médicas. También permitirán informar de una manera adecuada y precisa sobre la enfermedad a pacientes y familiares y podrán ser utilizados para seleccionar y estratificar a los pacientes en futuras investigaciones médicas.¹⁴⁵

El número de publicaciones médicas sobre pronóstico y predicción clínica ha crecido de una manera exponencial en los últimos años.¹⁴⁶ Este aumento ha sido debido, sobre todo, a la posibilidad de poder acceder a potentes programas estadísticos e informáticos y a disponer de grandes bases de datos. Ambas circunstancias han permitido elaborar modelos más precisos, al disminuir las dificultades metodológicas y técnicas asociadas a su generación.

Los modelos de predicción clínica utilizan, para su construcción, procedimientos matemáticos de regresión multivariable, cuantificando la contribución de las variables que componen el modelo al resultado final. Debe de seguirse una metodología rigurosa en su elaboración, intentando crear modelos sencillos a partir de variables relevantes y fáciles de aplicar.¹ El modelo debe de ofrecer un rendimiento general adecuado, de tal forma que una parte importante de los resultados previstos puedan explicarse en los resultados obtenidos. Deben de tener una buena discriminación y estar bien calibrados, permitiendo una correcta estratificación de los pacientes. Todos los modelos deben de validarse, es decir, deben de poderse aplicar a poblaciones diferentes a la utilizada para su desarrollo: los modelos no validados no pueden ni deben recomendarse, ni deben ser usados en la práctica médica.

En resumen, los modelos pronóstico deben de ser simples, precisos, tener un buen rendimiento, buena discriminación y calibración y poder ser exportables y aplicables a distintos grupos poblacionales.^{145, 147-150}

La medicina especializada en la atención de los pacientes críticos, utiliza distintas escalas de predicción clínica de gravedad como APACHE, II¹⁵² SAPS II,¹⁵¹ SOFA.¹⁵³

Estas escalas muestran una aceptable discriminación al diferenciar adecuadamente a los pacientes más graves, pero presentan una mala calibración al presentar pocas coincidencias entre los resultados previstos y los observados, quizás debido al hecho de no tener en cuenta, en su elaboración, variables importantes en patologías específicas, como es el caso de los pacientes con HSAe.

El trabajo presentado desarrolla un modelo de predicción de mortalidad precoz en los pacientes ingresados con el diagnóstico de HSAe.

Se trata de un modelo multivariable donde la muestra de desarrollo y las variables predictoras utilizadas, se obtuvieron a partir de la información registrada en la base de datos de los pacientes ingresados con diagnóstico de HSAe, en la UCI del HCUVA: hospital de referencia para patologías neurovasculares en la comunidad autónoma de Murcia, (España).

Se utilizó como procedimiento estadístico para su creación y desarrollo, la regresión logística, siendo la mortalidad precoz la variable resultado. Para la selección de las variables predictoras se utilizaron diferentes programas informáticos basados en algoritmos de aprendizaje automático.

A partir de 53 variables iniciales, disponibles en las primeras 72 horas del ingreso, se seleccionaron 10 variables y, por un sistema de selección por pasos, se fueron eliminando predictores hasta dejar cinco variables finales, al imponerse la restricción recomendada de que el modelo seleccionado no tuviera más de un predictor por cada 10 eventos.

El modelo final estaba compuesto por cinco variables independientes: ***episodios de HEC, soporte ventilatorio, antecedentes de HTA, edad y niveles de natremia.***

En resumen: en el modelo desarrollado se utilizaron variables cualitativas y cuantitativas, fisiológicas, analíticas y de gravedad. Todas las variables seleccionadas eran relevantes desde el punto de vista clínico, fáciles de obtener, fáciles de identificar y con poca variabilidad de interpretación entre e intra observadores.

Con los coeficientes de las variables seleccionadas, se calculó la predicción de mortalidad precoz y se creó, como herramienta de presentación, un nomograma estático de resultados que indicaba la importancia de cada variable, su contribución al resultado final y las probabilidades, en porcentaje, que tenía el paciente de fallecer. A partir de los resultados del nomograma se generó una escala estratificada de riesgo de mortalidad precoz, de fácil aplicación clínica.

Hay diversas razones a tener en cuenta para apreciar el valor predictor de las variables seleccionadas.

La **edad** como variable predictor, suele estar incluida en la mayoría de los estudios publicados sobre modelos pronóstico,^{16,88,128-134} siendo considerada la variable determinante principal en el pronóstico de los pacientes¹¹⁷. La edad, en nuestro modelo, se mantuvo como variable cuantitativa, sin categorizar, lo que creemos que mejora la potencia estadística del mismo. La edad media de los pacientes que fallecieron en nuestra serie era diez años mayor que la del grupo de supervivientes.

Antecedentes de HTA. El FSC presenta un patrón de flujo continuo, con poca variabilidad entre la fase sistólica y diastólica. Los vasos arteriales intracraneales poseen mayor elasticidad que el resto de vasos corporales, lo que los hace más distensibles: requisito principal para generar un patrón continuo de flujo. Su mayor distensibilidad es debida a presentar una estructura anatómica diferente al resto de los vasos corporales, careciendo de lámina elástica externa y siendo las capas íntima y media más delgadas. Estos cambios, sin embargo, los hacen más propensos a sufrir un deterioro estructural, sobre todo como consecuencia del estrés hemodinámico generado por la HTA. Se considera a la HTA como uno de los factores más importante en el desarrollo, crecimiento y rotura de los aneurismas.³⁹ La HTA juega un papel fundamental en la incidencia y en el pronóstico de los pacientes con HSAe. La disminución, en los últimos años, en la tasa de incidencia de HSAe a nivel mundial, se ha relacionado con la disminución en la prevalencia de HTA en la población general⁷ El 78% de los pacientes fallecidos de nuestra serie tenían antecedentes de HTA.

Hipernatremia. Aproximadamente el 30% de los pacientes que sufren una HSAe, presentarán alteraciones hidroelectrolíticas durante su evolución.¹⁵⁴ La situación de hipernatremia precoz, definida por valores de natremia superiores a 145 mEq/l y presente en los primeros días de evolución, se asocia a una mayor morbimortalidad.^{110,154-156} La LCP de forma directa o por compresión, puede lesionar estructuras del hipotálamo anterior que son la causa responsable de las alteraciones hidroelectrolíticas. Así mismo, la hidrocefalia aguda, el acúmulo de sangre en cisternas basales, los hematomas intracraneales y el edema cerebral, pueden afectar estructuras hipodiasfáricas adyacentes y ser causantes de los cuadros de disnatremia. No se debe olvidar que el uso de soluciones hipertónicas para el tratamiento de HEC, sobre todo

hipersalinas, puede ser causa yatrogénica de hipernatremia.

En una serie de 18.377 pacientes con HSAe, publicada en el año 2021 por Hoffman et al,¹⁵⁶ se señala una mortalidad hospitalaria elevada, del 29%, en el grupo de pacientes con hipernatremia.

En nuestro modelo y, de acuerdo con lo expuesto por diferentes autores,¹⁵³⁻¹⁵⁵ se observa una mayor mortalidad entre los pacientes que presentan un cuadro de hipernatremia precoz: mortalidad que aumenta conforme suben los valores plasmáticos de sodio. Si bien puede existir controversia en considerar a la hipernatremia como variable independiente de mortalidad, sí que parece recomendable evitar las situaciones mantenidas de hipernatremia en estos pacientes.

Hipertensión endocraneal. La respuesta fisiopatológica inmediata al sangrado subaracnoideo es el aumento súbito de la PIC. La mayoría de los síntomas clínicos observados en estos pacientes al ingreso, son consecuencia directa de este aumento. Si el aumento es mantenido y superior al valor de la TAM, se puede llegar a una situación de parada circulatoria cerebral y muerte súbita.^{157,158} La HEC, aún sin llevar al colapso circulatorio cerebral, compromete el FSC generando un cuadro de isquemia cerebral persistente, aumentando el déficit celular de oxígeno y el riesgo de muerte celular apoptótica. En las guías médicas actuales de HSAe, no hay consenso sobre la indicación de monitorización de la PIC y tratamiento de la HEC en estos pacientes, estando su recomendación remitida de las guías de traumatismo craneoencefálico. Cada vez hay un mayor grado de evidencia en señalar a la HEC como la variable predictiva más importante de mal pronóstico en estos pacientes.^{60,62,158-16} Se estima que entre el 60-70% de los pacientes ingresados en mala situación clínica (WFNS 4-5), presentarán episodios de HEC.¹⁵⁸

En una serie publicada en el año 2021 sobre 54 pacientes, Couco et al,¹⁵⁹ identifican a la HEC como la variable predictiva principal del mal pronóstico de estos pacientes, estableciendo un punto de corte óptimo en la curva ROC de 25 mm Hg de PIC.

El 66% de los pacientes fallecidos de nuestra serie, presentaron episodios de HEC en los primeros días de evolución.

Soporte ventilatorio. Entre el 38% y el 65% de los pacientes ingresados precisarán ventilación mecánica, porcentaje superior al observado en otras patologías neurovasculares.^{147,148,161} La necesidad de soporte ventilatorio está condicionada,

principalmente, por el nivel de conciencia de los pacientes, aunque se ha descrito una incidencia, de hasta un 20% de edema pulmonar neurogénico al ingreso.¹⁶² La ventilación mecánica invasiva asegura la permeabilidad de la vía aérea y permite una ventilación y oxigenación adecuada. Hay que advertir que se debe de prestar especial atención y cuidado a la monitorización ventilatoria, evitando situaciones de hipoxemia e hipocapnia, por el alto riesgo de isquemia cerebral que conllevan.

La necesidad de soporte ventilatorio se asocia a una mayor mortalidad y a un peor pronóstico funcional.^{147,148} Un total de 132 pacientes de nuestra serie (40%), precisaron ventilación mecánica; este grupo de pacientes presentó una mortalidad elevada.

El modelo de predicción desarrollado a partir de las variables anteriormente presentadas, tuvo un buen rendimiento global, con una R^2 de Nagelkerke de 0,51, una buena discriminación con un AUC de 0,926 y una calibración, con una intersección de cero y una pendiente de 1,10.

La validación interna del modelo se realizó utilizando técnicas de remuestreo con reposición (bootstrapping), con 500 repeticiones. Los resultados de esta validación mostraban una discriminación con un AUC de 0,916 y una calibración que sobreestimaba ligeramente de los resultados, con un valor de la pendiente de calibración de 1,04.

Las escalas de gravedad clínica Hunt-Hess¹¹⁹ y WFNS,³¹ aún siendo específicas para pacientes con HSAe, no están establecidas para ser utilizadas como marcadores de mortalidad a nivel individual. La excesiva categorización de las escalas, la complejidad en la interpretación de alguna de sus categorías, y publicaciones médicas con resultados discordantes respecto a su valor pronóstico, no las hacen recomendable para su uso como escalas predictoras.¹³⁵

Los marcadores fisiológicos de gravedad no específicos para HSAe, APACHE II o SAPS II, tampoco son útiles, como hemos señalado anteriormente, para ser utilizados como escalas predictivas. Sin embargo, por su importancia como escalas de gravedad en pacientes críticos, deben de reseñarse en todas las publicaciones médicas especializadas.

Jaja¹³⁵ et al, en 2013 y Lo¹⁶³ et al, en 2015, publicaron dos revisiones sistemáticas sobre modelos predictivos en HSAe señalando, como crítica, que todos los modelos presentaban una metodología deficiente al prestar poca atención al ajuste, calibración y

discriminación de los modelos, lo que influía en la calidad de la información obtenida. Ninguno de los modelos había sido validado externamente.

Pocos modelos de predicción clínica y pronóstico se están utilizando en la actualidad, no existiendo recomendaciones en las guías clínicas sobre el modelo a utilizar.

En los últimos años se han publicado varios modelos de predicción pronóstico en HSAe con una metodología, en su desarrollo, similar a la nuestra aunque con objetivos diferentes. Estos modelos, en su desarrollo, presentan una serie de características comunes: son multivariantes, las variables predictoras están disponibles en los primeros días del ingreso, utilizan en su elaboración procedimientos matemáticos de regresión, presentan un buen rendimiento global, una calibración y discriminación adecuada y todos presentan una prueba de validación interna.

El modelo SAHIT⁸⁸ (Subarachnoid hemorrhage International Trialists) se realizó a partir de la información aportada por cinco estudios internacionales aleatorizados¹⁶⁴⁻¹⁶⁸ y dos registros hospitalarios, con los que se creó un depósito de datos general para el uso de investigadores internacionales de hemorragia subaracnoidea (SAHIT).

Con un tamaño de muestra muy elevado, 10.936 pacientes, se crearon tres modelos predictivos: un modelo pronóstico básico (core), a partir de las variables edad, antecedentes HTA y WFNS; un segundo modelo (neuro), asociando al modelo básico, tres variables de neuroimagen: escala de Fisher, tamaño y localización del aneurisma y un tercer modelo (Full), agregando al segundo modelo, el tipo de procedimiento terapéutico empleado para el cierre del aneurisma: cirugía o procedimiento endovascular. El objetivo pronóstico era la predicción del estado funcional de los enfermos, a los tres meses de evolución, utilizando la escala pronóstico GOS,¹²¹ dicotomizando sus resultados en buenos (GOS 4-5) y malos (GOS 1-3).

Los tres modelos fueron validados por tres procedimientos: una validación interna por remuestreo (bootstrapping), una validación interna temporal, en una muestra extraída de la misma base pero con datos de un periodo de tiempo posterior y una validación externa en una muestra de 3.355 pacientes, con datos aportados de tres estudios internacionales aleatorizados¹⁷⁰⁻¹⁷² y cuatro registros hospitalarios¹⁶⁹. En general, el rendimiento de los tres modelos fue bueno, con mejores resultados en el grupo de pacientes procedente de los registros hospitalarios que en el grupo que procedía de ensayos clínicos. Todas las validaciones presentaban una aceptable predicción y

discriminación, aunque, la validación externa, mostraba peores resultados de mortalidad.

El modelo SAHIT, siguiendo una metodología similar a la aplicada en nuestro modelo, se diferencia en cuanto a sus objetivos, al hacer una predicción pronóstico del estado funcional de los pacientes a los tres meses de evolución, por lo que no se puede considerar un modelo predictivo de mortalidad precoz.

Creemos, como crítica, que el establecer tres tipos de modelos de predicción genera confusión y dudas; la asociación de variables para la creación de los distintos modelos, aumenta su complejidad y dificulta su aplicación. También es criticable el gran número de enfermos procedentes de ensayos clínicos internacionales que componen la muestra de desarrollo, lo que llevará a un sesgo de selección importante. El periodo de creación de la base SAHIT, a partir de la cual se desarrolló el modelo, fue muy prolongada, desde 1983 hasta 2012, lo que hace suponer que este modelo esté actualmente sobrepasado al haberse producido, desde entonces, cambios importantes en los protocolos de actuación médica en estos enfermos, como el tratamiento precoz del aneurisma y el uso habitual del coiling endovascular como procedimiento de cierre, cambios que han llevado a una mejoría en el pronóstico de los enfermos.

Risselada et al,¹²⁹ publicaron en el año 2010 un modelo predictivo de mortalidad a los 60 días de evolución, a partir de una revisión “post-hoc” del estudio internacional aleatorizado ISAT.^{164,170} Este estudio, publicado en 2002, comparaba los resultados clínicos obtenidos al aplicar dos tipos de cierre del aneurisma a los pacientes tras sufrir una HSAe: coiling versus clipaje. La recogida de datos del estudio ISAT se inició en 1996 y se prolongó hasta 2002, periodo de inicio y desarrollo del tratamiento del cierre de los aneurismas con coiling. Con una muestra de 2.128 pacientes se creó un modelo por regresión logística, seleccionando aquellas variables que generasen el modelo más sencillo siguiendo el criterio de información de Akaike¹. El modelo final estaba compuesto por las siguientes variables independientes: tamaño aneurisma, edad, escala de Fisher y WFNS.

Se realizó la validación interna del modelo por remuestreo (bootstrapping), que mostraba un rendimiento razonable. En el año 2016 Dijkland et al¹⁷¹ publicaron una validación externa del modelo, observando una mala calibración, lo que sugería que el modelo debía de ser revisado y actualizado.

El modelo SAFIRE¹³¹ fue desarrollado a partir de un estudio prospectivo, unicéntrico, con un periodo de reclutamiento muy prolongado, desde el año 1998 a 2014. La muestra estaba compuesta por 1.215 pacientes ingresados por HSAe aneurismática, siendo excluidos los pacientes con HSAe no aneurismáticas. Se utilizaron como variables predictores, la escala de Fisher, edad, tamaño del aneurisma y la escala de gravedad WFNS. El objetivo pronóstico del modelo era la predicción del estado funcional de los pacientes a los 2 meses de evolución, empleando la escala mRS dicotomizada en: buenos resultados (mRS 0-3) y malos resultados (mRS 4-6). Se utilizó la regresión logística como procedimiento estadístico y se realizó una validación interna temporal a partir de una muestra de 224 pacientes reclutados en el mismo centro, en un periodo de tiempo posterior. Para la validación externa del modelo se utilizó la base de datos del estudio ISAT.¹⁶⁴

Como crítica al modelo podemos señalar, el utilizar la escala radiológica de Fisher como variable predictor, la cual resulta más difícil de interpretar y de valorar que otras escalas radiológicas de aparición posterior. El cálculo del tamaño del aneurisma puede llevar a diferencias inter observadores y sesgos de información. Como el modelo anterior, el periodo de reclutamiento de la muestra fue muy prolongado, desde el año 1998 a 2014, lo que le hace perder actualidad. El incluir a los pacientes con mRS de 3, en el grupo de buenos resultados resulta controvertido, ya que estos pacientes suelen presentar cierto grado de dependencia funcional.

Se realizó su validación externa del modelo a partir de datos del estudio ISAT,^{164,170} obteniéndose unos resultados con baja discriminación.

Los dos modelos comentados anteriormente se apoyan, en su creación, en la base de datos del ensayo multicéntrico ISAT, publicado en el año 2010. El primero de ellos utiliza la base ISAT para su desarrollo y el segundo para hacer la validación externa de su modelo SAFIRE. Como han publicado Konczalla et al,¹⁷³ el ensayo multicéntrico, aleatorizado ISAT, ha marcado un *antes* y un *después*, en el pronóstico de los pacientes con HSAe, sobre todo en el grupo de pacientes que mayor gravedad. Estos autores comparan los resultados pronóstico de una serie de pacientes graves, con una valoración al ingreso por la escala Hunt y Hess de 5 en el periodo pre-ISAT (1980-1995), con otra serie de pacientes ingresados en la misma situación clínica, en la época post-ISAT (2005-2014), encontrando que la tasa de mortalidad a los 30 días en el grupo pre-ISAT fue del 83%, mientras que la mortalidad entre los pacientes del periodo post-ISAT fue

del 39%. Al valorar el estado funcional de los pacientes a los seis meses de evolución, aplicando la escala mRS, no encuentran ningún caso con buenos resultados en el grupo pre-ISAT, pero en el grupo post-ISAT más del 23% de los pacientes presentaban unos buenos resultados.

Hay varias razones que explican este cambio pronóstico, como diagnósticos más precisos y precoces, y tratamientos mejores en centros especializados con participación de equipos multidisciplinarios. Si embargo la razón más evidente y fundamental de este cambio pronóstico se debe al cierre temprano del aneurisma. Como señala Konczalla et al,¹⁷³ el 78% de los aneurismas en el grupo pre-ISAT se cerraron pasadas las 72 horas del ingreso, mientras que más del 67% en el grupo post-ISAT fueron cerrados antes de las 72 horas. Las guías clínicas publicadas entre 2011 y 2013,⁴⁷⁻⁴⁹ hacen una fuerte recomendación al cierre precoz del aneurisma.

El objetivo pronóstico de la escala FRESH (Functional Recovery Expected after Subarachnoid Hemorrhage scale)¹²⁸, es predecir el estado funcional, cognitivo y de calidad de vida de los pacientes con HSAe a los doce meses de evolución. Dicho modelo fue desarrollado en una muestra de 1.526 pacientes ingresados en un hospital de tercer nivel, durante un periodo de reclutamiento de 18 años (1996-2014). Utiliza un modelo lineal con cuatro variables independientes: el grado H-H, edad, resangrado y APACHE II (excluyendo el GCS), con las que crea una escala de riesgo funcional (FRESH). Para la predicción cognitiva asocia, al modelo base, el tiempo, en años, de estudios académicos de los enfermos (FRESH-cog) y para predecir la calidad de vida asocia, al modelo anterior, el GOS pre mórbido (FRESH-qual). La validación interna por sistema de remuestreo (bootstrapping), solo se realizó en el modelo que valoraba la discapacidad funcional.

Se hizo un seguimiento de los resultados de la muestra al año, aplicaron la escala mRS para la valoración funcional, la escala Telephone Interview for Cognitive Status (TICS),¹⁷² para la valoración cognitiva y la Sickness Impact Profile (SIP),¹⁷³ para la calidad de vida. Esta asociación multidimensional de escalas, aplicada en el seguimiento del modelo, resulta especialmente útil para la predicción de deficiencias cognitivas y conductuales y permite una mejor valoración de la calidad de vida de los pacientes.

En el año 2019¹³² se publicaron los resultados de una validación externa del modelo en una muestra de 107 pacientes, pero solo se realizó sobre el pronóstico funcional FRESH, observándose un rendimiento excelente del mismo. Sin embargo los modelos

FRESH-cog y FRESH-quol, no han sido validados.

Aunque los objetivos pronóstico de la escala FRESH sea muy diferentes a los nuestros, creemos que este modelo puede resultar de interés al incluir entre sus objetivos, la repercusión que tiene la HSAe sobre el estado cognitivo de los pacientes y por tanto sobre su calidad de vida, problemas no tenidos en cuenta por las escalas pronóstico actuales y que pueden resultar fundamentales en la toma de decisiones médicas, clínicas y éticas.

La metodología y los objetivos del modelo pronóstico publicado en 2020 por Mohulero et al¹³³ son similares a los nuestros. Se trata de un estudio retrospectivo sobre 536 pacientes ingresados con diagnóstico de HSAe, en un hospital español de tercer nivel. Utiliza la regresión logística para crear un modelo de predicción pronóstico de mortalidad hospitalaria con cuatro variables predictores presentes en el momento del ingreso: coma, escala APACHE II¹⁵¹, escala SOFA¹⁵² y escala de Fisher. El modelo ofrece un buen rendimiento, una discriminación con un AUC de 0,83 y una calibración que muestra una buena concordancia entre la mortalidad prevista y la observada.

Se puede señalar como crítica al modelo, el utilizar dos variables predictores fisiológicas: APACHE II¹⁵¹ (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation), escala de gravedad compuesta por la asociación de 12 variables, y la escala SOFA¹⁵² (Sequential Organ Failure Assessement Score), compuesta con la asociación de variables fisiológicas y de tratamiento. Ambas escalas comparten variables, algunas tan importantes como la GCS, lo que lleva a asumir un riesgo elevado de multicolinealidad, a la vez de añadir información redundante. Aunque sea una escala de fácil aplicación, creemos que la elección de las variables no es la más adecuada. Al igual que en nuestro modelo, está pendiente de ser validado externamente.

El modelo predictivo BAI (Brain Aneurysm Institute scoring), se trata de un estudio publicado por Maragkos et al¹³⁴ en 2018, retrospectivo, unicéntrico, realizado sobre una muestra de 279 pacientes ingresados por HSAe y reclutados entre 2007-2016. Su objetivo es la predicción de la situación funcional de los pacientes al alta hospitalaria, valorado por la escala mRS y dicotomizando sus resultados en buen pronóstico: mRS 0-2 y mal pronóstico: mRS 3-6. Utiliza como procedimiento estadístico la regresión logística, siendo las variables predictores: edad, GCS post-resucitación, tratamiento previo con antiagregantes y el espesor del coágulo. Establece una escala de predicción de riesgo con un valor de la escala de 0 a 5, dando una puntuación de 2 cuando el GCS

post-resucitación sea menor de nueve y un punto a la edad ≥ 70 años, tratamiento previo con antiagregantes y grosor del coágulo ≥ 10 mm. La validación interna del modelo realizado por remuestreo (bootstrapping), presenta una buena discriminación, con un AUC 0,85. Actualmente está pendiente de ser validado externamente.

Se puede señalar como crítica al modelo, la transformación de las variables cuantitativas: edad y grosor del coágulo, en cualitativas dicotómicas, que las hace perder potencia estadística. El GCS post-resucitación es difícil de valorar en pacientes en ventilación mecánica o bajo con los efectos de la sedoanalgesia. El bajo número de pacientes en tratamiento con antiagregantes, no llegando al 15% de la muestra de desarrollo, que hace perder potencia a la variable a la hora de establecer diferencias entre grupos. El cálculo del grosor del coágulo, ≥ 10 mm, está sujeto a alta variabilidad entre observadores. Este modelo, a pesar de tener una buena discriminación y, a falta de su validación externa, creemos que resulta difícil de aplicar.

En 2014 Lee et al¹³⁰ publicaron un modelo predictivo de mortalidad hospitalaria: el modelo HAIR. Se trata de un estudio retrospectivo en una muestra de desarrollo de 400 pacientes ingresados, de forma consecutiva, en un hospital de tercer nivel entre los años 2006-2011. Se aplicó la regresión logística para la creación del modelo, utilizando las variables independientes que se corresponden al acrónimo HAIR en inglés: escala Hunt-Hess (H), edad (A) categorizada (<60, 60-79 y >80), presencia de hemorragia intraventricular (I) y resangrado (R). El objetivo del modelo era la predicción de mortalidad hospitalaria y la creación de una escala que estratificara de riesgo de muerte durante el periodo de hospitalización. Se realizó la validación interna del modelo por remuestreo (bootstrapping) y una validación interna temporal, en una muestra de 302 pacientes ingresados en el mismo hospital, en un periodo de tiempo posterior (años 2011-2013). Esta validación temporal mostraba un buen rendimiento global, con un R^2 de Nagelkerke de 0,53, una buena calibración, con pendiente calibración de 0,95 y una discriminación con un AUC de 0,90.

El modelo desarrolla una escala de predicción de riesgo de mortalidad hospitalaria estratificada en 9 puntos, con una clasificación simplificada de: bajo riesgo (0-2 puntos) con una mortalidad 4,8%; riesgo moderado (3-5 puntos) con mortalidad 60% ; y alto riesgo (6-8 puntos) con 71,4% de mortalidad. El modelo fue validado externamente en 2018 por Abulhasan et al¹²⁷, en una muestra de 434 pacientes. Los resultados de esta validación externa presentan una discriminación (AUC) de 0.89 y una calibración con

una pendiente de 0.77, que indica una sobreestimación del riesgo por el modelo. Ambos estudios señalan, como debilidad del mismo, la retirada precoz de las medidas de soporte vital, realizada en el 61% de los fallecidos en el estudio HAIR, lo que puede explicar la baja calibración obtenida, al sobrestimarse la mortalidad.

Los modelos predictivos en general, intentan convertir una impresión cualitativa en una medición cuantitativa. La asociación de una serie de factores: variables predictores, llevan a un resultado pronóstico. Los modelos predictivos deben incluir parámetros clínicamente relevantes, que sean precisos y fáciles de obtener. Con la predicción sobre el pronóstico, al igual que con otros modelos de predicción clínica, se intenta disminuir la zona de incertidumbre, presente en cualquier procedimiento médico y hacer más segura y precisa la toma de decisiones en la práctica médica.

La impresión clínica derivada de la utilización de nuestro modelo, se traducirá en la posibilidad de mortalidad precoz (30 días), y poder disponer de una información apropiada que permita conocer las probabilidades que tiene un paciente ingresado por HSAe de fallecer en los días posteriores a su hospitalización.

Como todos los modelos de predicción, ayudará en la toma de decisiones médicas, permitirá dar una información adecuada y precisa a los enfermos y familiares y servirá para unificar y comparar grupos de pacientes en posteriores estudios.

La ingeniería informática, la aplicación de la inteligencia artificial y el desarrollo de complejos sistemas estadísticos, han permitido y están permitiendo la creación de nuevos modelos predictivos, sin duda, más precisos,¹⁷⁴⁻¹⁷⁶ sin embargo no debemos de olvidar que las pruebas estadísticas y la inteligencia artificial no deben sustituir, por el momento, al juicio clínico y debemos de seguir manteniendo la convicción de que el uso de las mismas no eliminará totalmente la zona de incertidumbre, presente en cualquier decisión médica.

Nuestro modelo se apoya en variables objetivas, fáciles de obtener y aplicar. Es un modelo que muestra un buen rendimiento en su validación interna, con buena precisión y discriminación. Ya que el valor final de una escala de calificación se basa en su uso clínico, creemos que nuestro modelo, a falta de ser validado externamente, puede tener una buena aplicación clínica, al ser un modelo simple y práctico.

Otros objetivos.

Se realizó una valoración de la situación funcional de los pacientes del grupo de desarrollo, a los seis meses y al año de evolución, aplicando la escala mRS, dicotomizando sus resultados en: buenos resultados (mRS=0-2) y malos resultados (mRS=3-6). En el seguimiento a los seis meses del 94% de la muestra, se observó un 58% (n=179), de buenos resultados, con una tasa de mortalidad del 19%. El seguimiento al año se pudo realizar al 86% de la muestra, presentando unos buenos resultados el 55% (n=153) de los pacientes, con una mortalidad del 22%. Estos resultados son similares a los publicados en otras series.^{10, 169}

Sin embargo la evolución clínica de los pacientes con HSAe es muy heterogénea, con mucha incidencia de secuelas neurocognitivas entre los supervivientes. La escala mRS, creada específicamente para su aplicación en pacientes con ictus isquémico, hace una valoración funcional del grado de discapacidad, pero no valora adecuadamente las deficiencias neurocognitivas. Se estima que cerca de la mitad de los pacientes de HSAe, con una valoración mRS de cero al año de evolución, presentan alteraciones neurocognitivas y conductuales¹⁷⁵ y que uno de cada tres pacientes, tendrá problemas en la incorporación y adaptación a su vida laboral.^{177,178}

El estudio pronóstico que presentamos tiene puntos fuertes y débiles. Como puntos más sólidos podemos señalar que la muestra proceda de una base de datos generada en un hospital de tercer nivel, de referencia para patologías neurovasculares, donde los enfermos son asistidos por equipos multidisciplinarios.

Creemos que la metodología seguida en su desarrollo ha sido rigurosa y la validación interna del mismo muestra un buen rendimiento global.

Como puntos débiles hay que señalar el hecho de ser un estudio unicéntrico, el estar realizado sobre una muestra poblacional no muy amplia, con un número bajo de pacientes fallecidos en la parte alta de la escala pronóstica. La validación interna del modelo, aplicando técnicas de remuestreo por bootstrapping, es un procedimiento menos potente de validación que la validación temporal y sobre todo, está pendiente de ser validado externamente en grupos poblacionales de otra procedencia. Quizás deberíamos haber excluido de la muestra de desarrollo, el grupo de pacientes con HSEe idiopática, ya que estos presentan un mejor pronóstico que los pacientes con HSA aneurismática,⁶ lo que puede llevar a subestimar los resultados de mortalidad. El

mantenimiento de las variables cuantitativas, sin categorizar, ha creado complejidad al desarrollo del modelo y el uso de la natremia como variable independiente generará, sin duda, polémica.

A pesar de sus limitaciones, nuestro modelo predictivo tuvo un buen rendimiento global, una buena discriminación y una adecuada calibración. Creemos que puede ser útil para la práctica clínica al utilizar variables objetivas muy fáciles de obtener y aplicar.

Aunque la letalidad intrahospitalaria es un resultado sólido deberían de valorarse, casi obligatoriamente, las discapacidades neurocognitivas y conductuales que puedan presentar estos enfermos durante su evolución, por su alta prevalencia y por su trascendencia sobre la calidad de vida de los pacientes, pudiendo ser uno de los objetivos para futuros estudios sobre pronóstico.^{179,180}



VIII. CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

- Se desarrolla un modelo predictivo de mortalidad a los 30 días de evolución, en los pacientes ingresados por Hemorragia Subaracnoidea espontanea, a partir de parámetros obtenidos en la primeras horas de su ingreso utilizando, como procedimiento estadístico, el análisis multivariable por regresión logística.
- El modelo creado, a partir de cinco variables predictoras relevantes: edad, niveles de natremia, antecedentes de HTA, episodios de HEC y soporte ventilatorio, muestra un buen rendimiento, una buena discriminación, con alta sensibilidad y especificidad y una calibración adecuada.
- Aplicando la función matemática de la regresión logística, se crea un nomograma de cálculo, que asume las variables, y permite desarrollar una escala estratificada de riesgo de mortalidad, de fácil aplicación clínica.
- Más del 55% de los pacientes componentes de la muestra, se encontraban en buen estado funcional, a los 6 meses y al año de evolución.
- El porcentaje de mortalidad acumulada en el grupo de pacientes de la muestra, fue del 19% a los seis meses y del 22% al año de evolución.



IX. BIBLIOGRAFÍA

1. Akaike H. A new look at the statistical model identification IEEE. Transactions on Automatic Control 1974; 19 (6): 718-723.
2. Collins GS, Reitsma JB, Altman DG, Moons KGM. Transparent Reporting of a multivariate prediction model for Individual Prognosis Or Diagnosis (TRIPOD): the TRIPOD Statement. Eur J Clin Invest. 2015; 45 (2):204-214.
3. Etminan N, Rinkel GJ. Unruptured intracranial aneurysms: development, rupture and preventive management. Nat Rev Neurol 2016; 12: 699–713.
4. van Gijn J, Kerr RS, Rinkel GJ. Subarachnoid haemorrhage. Lancet 2007; 369: 306–318.
5. Jung JY, Kim YB, Lee JW, Huh SK, Lee KC. Spontaneous subarachnoid haemorrhage with negative initial angiography: a review of 143 cases. J Clin Neurosci 2006 ; 13(10):1011-7. doi: 10.1016/j.jocn.2005.09.007.
6. Kapadia A, Schweizer TA, Spears J, Cusimano M, Macdonald RL. Nonaneurysmal perimesencephalic subarachnoid hemorrhage: diagnosis, pathophysiology, clinical characteristics, and long-term outcome. World Neurosurg 2014; 82(6):1131–1143. doi:10.1016/j.wneu.2014.07.006.
7. Etminan N, Chang HS, Hackenberg K, de Rooij NK, Vergouwen MDI, Rinkel GJE, Algra A. Worldwide Incidence of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage According to Region, Time Period, Blood Pressure, and Smoking Prevalence in the Population A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Neurology. 2019; 76(5):588-597. doi:10.1001/jamaneurol.2019.0006.
8. Díaz Guzmán J, Egido JA, Gabriel Sánchez R, Barberá Comes G, Fuentes Gimeno B, Fernández Pérez C; IBERICTUS Study Investigators of the Stroke Project of the Spanish Cerebrovascular Diseases Study Group. Stroke and transient ischemic attack incidence rate in Spain: the IBERICTUS study. Cerebrovasc Dis. 2012; 34(4): 272-281. Critical Care Medicine doi:10.1159/000342652.
9. Lagares A, Gómez PA, Alén JF, Arikan F., Sarabia R, Horcajadas A, Ibañez J, Gabarros A, Morera J, de la Lama A, L. Ley, Gonçalves J, Maillo A, Domínguez J, Llacer JL, Arrese I, Santamarta D, Delgado P, Rodríguez Boto G, J. Vilalta J. Hemorragia subaracnoidea aneurismática: guía de tratamiento del Grupo de Patología Vasculard de la Sociedad Española de Neurocirugía. Neurocirugía. 2011; 22: 93-115.
10. Lovelock CE, Rinkel GJ, Rothwell PM: Time trends in outcome of subarachnoid hemorrhage: population-based study and systematic review. Neurology 2010;74:1494–1501.

11. Nieuwkamp DJ, Setz LE, Algra A, Linn FH, de Rooij NK, Rinkel GJ: Changes in case fatality of aneurysmal subarachnoid haemorrhage over time, according to age, sex, and region: a meta-analysis. *Lancet Neurol* 2009;8:635–642.
12. Lantigua H, Ortega-Gutierrez S, J. Schmidt JM, Lee K, Badjatia N, Agarwal S, Claassen J, E. Connolly E S, Mayer SA. Subarachnoid hemorrhage: who dies, and why. *Critical Care* 2015; 19:309 DOI 10.1186/s13054-015-1036-0.
13. La Pira B, Singh TD, Rabinstein AA, Lanzino G. Time Trends in Outcomes After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Over the Past 30 Years. *Mayo Clinic Proceeding* 2019; 93:1786-1793. DOI:10.1016/j.mayocp.2018.06.027.
14. McNeill L, English SW, Borg N, Matta BF, Menon DK. Effects of Institutional Caseload of Subarachnoid Hemorrhage on Mortality A Secondary Analysis of Administrative Data. *Stroke* 2013;44:647-652.
15. Andreasen TH, Bartek J Jr, Andresen M, et al. Modifiable risk factors for aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2013; 44(12): 3607–3612. doi:10.1161/STROKEAHA.113.001575.
16. de Rooij NK, Linn FH, van der Plas JA, Algra A, Rinkel GJE.. Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007; 78: 1365–1372.
17. Macdonald RL, Schweizer TA. Spontaneous subarachnoid haemorrhage. *Lancet* 2017; 389(10069):655–666. doi:10.1016/S0140- 6736(16)30668-7.
18. Kurki MI, Gaál EI, Kettunen J, Lappalainen T, Menelaou A, Anttila V, van 't Hof FNG, Fraunberg M, Helisalmi S, Hiltunen M, Lehto H, Laakso A, Kivisaari R, Jääskeläinen JE. High risk population isolate reveals low frequency variants predisposing to intracranial aneurysms. *PLoS Genet* 2014; 10: e1004134.
19. Brown RD Jr, Broderick JP. Unruptured intracranial aneurysms: epidemiology, natural history, management options, and familial screening. *Lancet Neurol* 2014;13(4):393–404.
20. Korja M, Kaprio J. Controversies in epidemiology of intracranial aneurysms and SAH. *Nat Rev Neurol* 2016;12(1):50–55. doi:10.1038/nrneurol. 2015.228.
21. Etminan N, Rinkel GJ. Unruptured intracranial aneurysms: development, rupture and preventive management. *Nat Rev Neurol* 2016;12: 699–713.

22. Yasuno K, Bilguvar K, Bijlenga P, et al. Genome-wide association study of intracranial aneurysm identifies three new risk loci. *Nat. Genet.* 2010;42(5):420–425. doi:10.1038/ng.563.
23. Etminan N, Macdonald RL. Neurovascular disease, diagnosis, and therapy: Subarachnoid hemorrhage and cerebral vasospasm. *Handbook of Clinical Neurology. Intervencional Neuroradiology 2021*; 176:135-169 *Handbook of Clinical Neurology.* <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64034-5.00009-2>.
24. de Steenhuijsen Piters WA, Algra A, van den Broek MF et al. (2013). Seasonal and meteorological determinants of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol* 260: 614–619.
25. Bacigaluppi S, Zona G, Secci F, Spina G, Mavilio N, Brusa G, Agid R, Krings T, Ottonello G, Fontanella M. Diagnosis of cerebral vasospasm and risk of delayed cerebral ischemia related to aneurysmal subarachnoid haemorrhage: an overview of available tools. *Neurosurgical Review* 2015; 38: 603-618.
26. Engquist H, Lewén A, Howells, Johnson U, Ronne-Engstrom E, Nilsson P, Enblad P, Rostami E. Hemodynamic Disturbances in the Early Phase After Subarachnoid Hemorrhage: Regional Cerebral Blood Flow Studied by Bedside Xenon-enhanced CT. *J. Neurosurg Anesthesiol* 2018;30:49–58.
27. Sakowitz OW, Santos E, Nagel A et al. Clusters of spreading depolarizations are associated with disturbed cerebral metabolism in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage *Stroke.* 2013; 44: 220–223.
28. Dreier JP The role of spreading depression, spreading depolarization and spreading ischemia in neurological disease. *Nat Med* 2011; 17: 439–447.
29. Sahuquillo J, Sueiras M, García-López B, Merino MA, Martínez-Valverde T, Martínez-Ricarte F, Torné R, Cobos E, Poca MA, Fabricius M. Fisiopatología de las tormentas eléctricas en el encéfalo del paciente con una lesión cerebral aguda. Resultados preliminares de un estudio piloto. *Trauma Fund MAPFRE* 2011; 22 (4): 272-280.
30. Dreier JP, Lemale CL, Kola, Friedman A , Karl Schoknecht K. Spreading depolarization is not an epiphenomenon but the principal mechanism of the cytotoxic edema in various gray matter structures of the brain during stroke. *Neuropharmacology* 2018; 134: 189-207.
31. Drake C, Hunt W, Sano K, Kassell N, Teasdale G, Pertuiset B. Report of World Federation of Neurological Surgeons Committee on a universal subarachnoid hemorrhage grading scale. *J Neurosurg* 1988; 68(6):985–986.

32. van Lieshout JH, Dibué-Adjei, Cornelius JF, Slotty PJ, Schneider T, Restin T, Boogaarts HD, Steiger HJ, Petridis AK, Kamp MA. An introduction to the pathophysiology of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg Rev* (2018) 41:917–930 DOI 10.1007/s10143-017-0827-y.
33. Osgood M. Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Review of the Pathophysiology and Management Strategies. *Current Neurology and Neuroscience Reports* 2021; 21:50. <https://doi.org/10.1007/s11910-021-01136-9>.
34. Foreman PM, Chua MH, Harrigan MR, Fisher WS 3rd, Tubbs RS, Shoja MM, Griessenauer CJ. External validation of the Practical Risk Chart for the prediction of delayed cerebral ischemia following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2017 May;126(5):1530-1536.
35. Vergouwen MD, Vermeulen M, van Gijn J, Rinkel GJ, Wijdicks EF, Muizelaar JP, Mendelow AD, Juvela S, Yonas H, Terbrugge KG, Macdonald RL, Diringer MN, Broderick JP, Dreier JP, Roos YB. Definition of Delayed Cerebral Ischemia After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage as an Outcome Event in Clinical Trials and Observational Studies, Proposal of a Multidisciplinary Research Group. *Stroke*. 2010;41:2391–2395.
36. Etminan N, DI Vergouwen M, Ilodigwe D, Macdonald RL. Effect of pharmaceutical treatment on vasospasm, delayed cerebral ischemia, and clinical outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2011;31(6):1443–51.
37. Macdonald RL. Delayed neurological deterioration after subarachnoid haemorrhage. *Nature Reviews Neurology* 2013; 10: 44-58.
38. Perry J, Sivilotti M, Sutherland J, Hohl C, Émond M, Calder L A, Vaillancourt C, Thiriganasambandamoorthy V, Lesiuk H, Wells G A, Stiell I G. Validation of the Ottawa Subarachnoid Hemorrhage Rule in patients with acute headache. *CMAJ*. 2017;189(45):1379-1385. doi: 10.1503/cmaj.170072.
39. Carpenter CR, Hussain AM, Ward MJ, Zipfel GJ, Fowler S[Clinical Librarian], Pines JM, Sivilotti MLA. Spontaneous Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-Analysis Describing the Diagnostic Accuracy of History, Physical Exam, Imaging, and Lumbar Puncture with an Exploration of Test Thresholds. *Acad Emerg Med*. 2016 September ; 23(9): 963–1003. doi:10.1111/acem.12984.
40. Todd J. Schwedt. Thunderclap Headache. *Continuum (Minneap Minn)* 2015;21(4):1058–1071.

41. de Falco FA. Sentinel headache. *Neurol Sci* (2004) 25:S215–S217 DOI10.1007/s10072-004-0289-1.
42. Hassan A, Lanzino G, Wijdicks EF, et al. Terson's syndrome. *Neurocrit Care* 2011;15(3):554–558. doi:10.1007/s12028-011-9555-2.
43. Vermeulen MJ, Schull MJ . Missed diagnosis of subarachnoid hemorrhage in the emergency department. *Stroke* 2007; 38: 1216–1221.
44. Rabinstein AA, Lanzino G . Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Unanswered Questions. *Neurosurg Clin N Am* .2018 Apr ;29(2):255-262 doi: 10.1016/j.nec.2018.01.001.
45. Dubosh NM, Bellolio MF, Rabinstein AA, et al. Sensitivity of early brain computed tomography to exclude aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2016; 47(3):750–5.
46. Perry JJ, Stiell IG, Sivilotti ML et al.. Sensitivity of computed tomography performed within six hours of onset of headache for diagnosis of subarachnoid haemorrhage: prospective cohort study. *BMJ* 2011;343: d4277.
47. Connolly ES Jr, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, Derdeyn CP, Dion J, Higashida RT, Hoh BL, Kirkness CJ, Naidech AM, Ogilvy CS, Patel AB, Thompson BG, Vespa P, American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, Council on Clinical Cardiology *Stroke*. 2012 Jun;43(6):1711-37.
48. Diringner MN, Bleck TP, Claude Hemphill J 3rd, et al. Critical care management of patients following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: recommendations from the Neurocritical Care Society's Multidisciplinary Consensus Conference. *Neurocrit Care* 2011;15(2):211–240. doi:10.1007/s12028-011-9605-9.
49. Steiner T, Juvela S, Unterberg A, Jung C, Forsting M, Rinkel G. European Stroke Organization guidelines for the management of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage. *Cerebrovasc Dis* 2013; 35: 93–112.
50. de Oliveira M, Mansur A, Murphy A, Turkel-Parrella D, Macdonald M, Macdonald RL, Montanera W, Marotta TR, Bharatha A, Effendi K, Schweizer TA. Aneurysmal subarachnoid haemorrhage from a neuroimaging perspective. *Crit Care* 2014;18(6): 557. doi:10.1186/s13054-014-0557-2.
51. Gee C, Dawson, Bledsoe J, Ledyard H, Phanthavady T, Youngquist S, McGuire T, , Madsen T. Sensitivity of newer-generation computed tomography scanners for

subarachnoid hemorrhage: a Bayesian analysis. *J. Emerg. Med* 2012; 43(1): 13-18
DOI:10.1016/j.jemermed.2011.09.012.

52. Westerlaan HE, van Dijk JM, Jansen-van der Weide M et al. Intracranial aneurysms in patients with subarachnoid hemorrhage: CT angiography as a primary examination tool for diagnosis—systematic review and metaanalysis.

Radiology 2011;258: 134–145.

53. Donmez H, Serifov E, Kahriman G, et al. Comparison of 16-row multislice CT angiography with conventional angiography for detection and evaluation of intracranial aneurysms. *Eur J Radiol* 2011;80(2):455–461. doi:10.1016/j.ejrad. 2010.07.012.

54. Bakker NA, Groen RJ, Foumani M, Uyttenboogaart M, Eshghi OS, Metzemaekers JD, Lammers N, Luijckx GJ, van Dijk JM. Repeat digital subtraction angiography after a negative baseline assessment in nonperimesencephalic subarachnoid hemorrhage: a pooled data meta-analysis. *J Neurosurg* 2014; 120: 99–103.

55. Al-Mufti F, Amuluru K, Smith B, Damodara N, El-Ghanem M, Singh IP, Dangayach N, Gandhi CD.. Emerging Markers of Early Brain Injury and Delayed Cerebral Ischemia in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *World Neurosurg.* 2017; 107:148-159.

56. Francoeur CL, Mayer SA. Management of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care.* 2016 Oct 14;20:277

57. Kumar G, Shahripour RB, Harrigan MR. Vasospasm on transcranial Doppler is predictive of delayed cerebral ischemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: : a systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg* 2016;124:1257–1264.

58. Lysakowski C, Walder B, Costanza MC, Tramer MR. Transcranial Doppler versus angiography in patients with vasospasm due to a ruptured cerebral aneurysm: a systematic review. *Stroke.* 2001; 32: 2292—2298.

59. Mastantuono J-M, Combescure C, Elia N, MD, Tramér MR, Lysakowski C Transcranial Doppler in the Diagnosis of Cerebral Vasospasm: An Updated Meta-Analysis *Crit Care Med* 2018; 46: 1665–1672.

60. Zoerle T, Lombardo A, Colombo A, Longhi L, Zanier ER, Rampini P, Stocchetti N. Intracranial pressure after subarachnoid hemorrhage *Crit Care Me.* 2015; 43(1):168-76.doi: 10.1097/CCM.0000000000000670.

61. Ravishankar N, Nuoman R, Amuluru K, El-Ghanem M, Thulasi V, Dangayach NS, Lee K, Al-Mufti F. Management Strategies for Intracranial Pressure Crises in

Subarachnoid Hemorrhage. *J Intensive Care Med.* 2020 Mar;35(3):211-218. doi: 10.1177/0885066618813073. Epub 2018 Dec 4. PMID: 30514150.

62. Oppong MD, Golubovic J, Hauck EF, Wrede KH, Sure U, Jabbarli R. Decompressive craniectomy in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Who and when? A systematic review and meta-analysis. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2020; 199 106252.

63. Dey M, Stadnik A, Riad F, et al. Bleeding and infection with external ventricular drainage: a systematic review in comparison with adjudicated adverse events in the ongoing Clot Lysis Evaluating Accelerated Resolution Of Intraventricular Hemorrhage Phase III (CLEAR-III IVH) trial. *Neurosurgery* 2015; 76: 291–300. DOI: 10.1227/NEU.0000000000000624.

64. Tang C, Zhang TS, Zhou LF. Risk factors for rebleeding of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9(6):e99536. Epub 2014 Jun 9.

65. Larsen CC, Astrup J. Rebleeding after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a literature review. *World Neurosurg* 2013; 79: 307-12.

66. van Donkelaar CE, Bakker NA, Veeger NJ, Uyttenboogaart M, Metzemaekers JD, Eshghi O, Mazuri A, Foumani M, Luijckx GJ, Groen RJ, van Dijk JM. Prediction of outcome after subarachnoid hemorrhage: timing of clinical assessment. *J Neurosurg.* 2017 Jan;126(1):52-59.

67. Lu VM, Graffeo CS, Perry ,Carlstrom LP, Rangel-Castilla L, Lanzino G, Brinjikji W, Wijidicks E, Rabinstein AA. Rebleeding drives poor outcome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage independent of delayed cerebral ischemia: a propensity-score matched cohort study. *J Neurosurg,* 2019; 19: 1-9. <https://thejns.org/doi/abs/10.3171/2019.4.JNS19779>.

68. Post R, Germans MR, Boogaarts HD, Ferreira Dias Xavier B, Van den Berg R, Coert BA, Vandertop WP, Verbaan D. Short-term tranexamic acid treatment reduces in-hospital mortality in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A multicenter comparison study. *PLoS ONE* 2019; 14(2): e0211868.

69. Baharoglu MI, Germans MR, Rinkel GJ, Vermeulen M, van Gijn J, Roos Y. Antifibrinolytic therapy for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(8):CD001245.

70. Germanwala AV, Huang J, Tamargo RJ. Hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg Clin N Am* 2010; 21: 263–70.

71. Tso MK, Ibrahim GM, Macdonald RL. Predictors of shunt-dependent hydrocephalus following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *World Neurosurg* 2016; 86: 226–32.
72. Gigante P, Hwang BY, Appelboom G, Kellner CP, Kellner MA, Connolly ES. External ventricular drainage following aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Br J Neurosurg* 2010; 24: 625–32 10.3109/02688697.2010.505989.
73. Lai L, Morgan MK. Predictors of in-hospital shunt-dependent hydrocephalus following rupture of cerebral aneurysms. *J Clin Neurosci* 2013; 20: 1134–38.
74. Fugate JE, Rabinstein AA, Wijdicks EF, Lanzino G. Aggressive CSF diversion reverses delayed cerebral ischemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a case report. *Neurocrit Care* 2012;17(1): 112–6.
75. Jartti P, Karttunen A, Jartti A, Ukkola V, Sajanti J, Pyhtinen J. Factors related to acute hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage. *Acta Radiol.*2004 May;45(3):333-339.
76. Lu J, Ji N, Yang Z, Zhao X. Prognosis and treatment of acute hydrocephalus following aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *J Clin Neurosci* 2012; 19: 669–72. PMID: 22361252 DOI: 10.1016/j.jocn.2011.06.032.
77. Lanzino G, D’Urso PI, Suarez J. Seizures and anticonvulsants after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care* 2011;15: 247–56.
78. Molyneux A, Kerr R, Stratton I, et al. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial. *Lancet (London, England)*. 2002;360(9342):1267-1274.
79. Jaja BNR, Schweizer TA, Claassen J, Le Roux PL, Mayer SA, Macdonald RL, SAHIT Collaborators. The SAFARI score to assess the risk of convulsive seizure during admission for aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2018 Jun 1;82(6):887-893. doi: 10.1093/neuros/nyx334.
80. Claassen J, Perotte A, Albers D, Kleinberg S, Schmidt JM, Tu B, Badjatia N, Lantigua H, Hirsch LJ, Mayer SA, Connolly ES, Hripcsak G. Nonconvulsive seizures after subarachnoid hemorrhage: Multimodal detection and outcomes. *Ann Neurol*. 2013 Jul;74(1):53-64.
81. Lindgren C, Nordh E, Naredi S, Olivecrona M. Frequency of non-convulsive seizures and non-convulsive status epilepticus in subarachnoid hemorrhage patients in need of controlled ventilation and sedation. *Neurocrit Care*. 2012 Dec;17(3):367-73.

82. Muehlschlegel S. Subarachnoid Hemorrhage. *CONTINUUM (MINNEAP MINN) Neurocritical Care* 2018; 24 (6):1623–1657.
83. Zafar SF, Postma EN, Biswal S, Boyle EJ, Bechek S, O'Connor K, Shenoy A, Kim J, Shafi MS, Patel AB, Eric S. Rosenthal ES, Westover MB. Effect of epileptiform abnormality burden on neurologic outcome and antiepileptic drug management after subarachnoid hemorrhage. *Clinical Neurophysiology* 129 (2018) 2219–2227. doi.org/10.1016/j.clinph.2018.08.015.
84. Ibrahim GM, Fallah A, Macdonald RL. Clinical, laboratory, and radiographic predictors of the occurrence of seizures following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2013; 119: 347–52.
85. Molyneux AJ, Kerr RS, Yu LM, et al. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. *Lancet* 2005;366(9488): 809–17.
86. Rosengart AJ, Huo JD, Tolentino J, Novakovic RL, Frank JI, Goldenberg FD, Macdonald RL. Outcome in patients with subarachnoid hemorrhage treated with antiepileptic drugs. *J Neurosurg* 2007; 107: 253–60.
87. Frontera JA, Fernandez A, Schmidt JM, Claassen J, Wartenberg KE, Badjatia N, Connolly EA, Mayer S. Defining vasospasm after subarachnoid hemorrhage: What is the most clinically relevant definition? *Stroke* 2009; 40:1963–1968
88. Jaja BNR, Saposnik G, Lingsma HF, Macdonald E, Thorpe KE, Mamdani M, et al. Development and validation of outcome prediction models for aneurysmal subarachnoid haemorrhage: the SAHIT multinational cohort study. *BMJ* 2018; 360:j5745–5717. doi:10.1136/bmj.j5745.
89. Lee H, Perry JJ, English SW, Alkherayf F, Joseph J, Nobile S, Zhou LL, Lesiuk H, Moulton R, Agbi C, Sinclair J, Dowlathshahi D. Clinical prediction of delayed cerebral ischemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2018. Published online June 8, 2018; DOI: 10.3171/2018.1.JNS172715.
90. Schmidt JM, Wartenberg KE, Fernandez A, Claassen J, Rincon F, Ostapkovich ND, Badjatia N, Parra A, Connolly ES, Mayer S. Frequency and clinical impact of asymptomatic cerebral infarction due to vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2008; 109:1052–1059.

91. Marshall SA, Nyquist P, Ziai WC. The role of transcranial Doppler ultrasonography in the diagnosis and management of vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg Clin N Am* 2010;21:291–303.
92. Washington CW, Zipfel GJ, Participants in the International Multidisciplinary Consensus Conference on the Critical Care Management of Subarachnoid Hemorrhage: Detection and monitoring of vasospasm and delayed cerebral ischemia: A review and assessment of the literature. *Neurocrit Care* 2011; 15:312–317.
93. Crowley RW, Medel R, Dumont AS, Ilodigwe D, Kassell NF, Mayer SA, et al. Angiographic vasospasm is strongly correlated with cerebral infarction after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* (2011) 42:919–23. doi:10.1161/STROKEAHA.110.597005.
94. Geraghty JR, Testai FD. Delayed Cerebral Ischemia after Subarachnoid Hemorrhage: Beyond Vasospasm and Towards a Multifactorial Pathophysiology. *Curr Atheroscler Rep* 2017; 9: 50.
95. Koenig MA. Management of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. *Continuum (Minneap Minn)*. 2012 Jun;18(3):579-97.
96. Bonow RH, Young CC, Bass DI, Moore A, Levitt MR. Transcranial Doppler ultrasonography in neurological surgery and neurocritical care. *Neurosurg Focus* 2019; 47 (6):E2.
97. Naqvi J, Yap KH, Ahmad G, Ghosh J. Transcranial doppler ultrasound: A review of the physical principles and major applications in critical care. *Int J Vasc Med* 2013; 2013:629378.
98. Miller C, Armonda R, Participants in the International Multi-disciplinary Consensus Conference on Multimodality Monitoring. Monitoring of cerebral blood flow and ischemia in the critically ill. *Neurocrit Care*. 2014;21(S2):121–8.
99. de Oliveira M, Jaja BN, Germans MR, Yan H, Qian W, Kouzmina E, Marotta TR, Turkel-Parrella D, Schweizer TA, Macdonald RL; SAHIT. The VASOGRADE: A Simple Grading Scale for Prediction of Delayed Cerebral Ischemia After Subarachnoid Hemorrhage. collaborators. *Stroke*. 2015 Jul;46(7):1826-31. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.008728.
100. Fisher CM, Kistler JP, Davis JM. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery*. 1980 Jan;6(1):1-9.

101. Claassen J, Bernardini GL, Kreiter K, Bates J, Du YE, Copeland D et al. Effect of cisternal and ventricular blood on risk of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: the Fisher scale revisited. *Stroke* 2001; 32: 2012-20.
102. Frontera JA, Claassen J, Schmidt JM, Wartenberg KE, Temes R, Connolly ES Jr, MacDonald RL, Mayer SA. Prediction of symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage: the modified Fisher scale *Neurosurgery*. 2006;59:21-27, discussion 21. doi: 10.1227/01.NEU.0000218821.34014.1B.
103. Barbieri G. Predicción de la isquemia cerebral tardía en la hemorragia subaracnoidea aneurismática mediante escalas radiológicas 2019. Universidad de Murcia. Escuela internacional de doctorado. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.
104. van der Harst JJ, Luijckx GJ, Elting JW, Bokkers RP, van den Bergh WM, Eshghi OS, Metzemaekers JD, Groen RJM, Mazuri A, van Dijk JMC, Uyttenboogaart M. Transcranial Doppler Versus CT-Angiography for Detection of Cerebral Vasospasm in Relation to Delayed Cerebral Ischemia After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Prospective Single-Center Cohort Study The Transcranial doppler and CT-angiography for Investigating Cerebral vasospasm in Subarachnoid hemorrhage (TACTICS) study. *Crit Care Explor* 2019; 1:e0001.
105. Ionita CC, Graffagnino C, Alexander MJ, Zaidat O. The value of CT angiography and transcranial doppler sonography in triaging suspected cerebral vasospasm in SAH prior to endovascular therapy. *Neurocrit Care* 2008; 9:8–12.
106. van der Bilt IA, Hasan D, Vandertop WP, Wilde AA, Algra A, Visser FC, Rinkel GJ. Impact of cardiac complications on outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a meta-analysis *Neurology*. 2009;72(7):635.
107. Korlakunta HL, Thambidorai SK, Denney SD, Khan IA. Transient left ventricular apical ballooning: a novel heart syndrome. *Int J Cardiol* 2005;102: 351-353.
108. Lee VH, Connolly HM, Fulgham JR, Manno EM, Brown RD Jr, Wijidicks EF. Tako-tsubo cardiomyopathy in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: an underappreciated ventricular dysfunction. *J Neurosurg*. 2006;105(2):264.
109. Ridwan S, Zur B, Kurscheid J, Esche J, Kristof R, Klingmüller D, Boström A Hyponatremia After Spontaneous Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage-A Prospective Observational Study. *World Neurosurg*. 2019;129:e538. Epub 2019 May 30.
110. Darmon M, Diconne E, Souweine B, Ruckly S, Adrie Ch, Azoulay E, Clec'h Ch, Garrouste-Orgeas M, Schwebe C, Goldgran-Toledano D, Khallel H, Dumenil A-S,

Jamali S, Cheval Ch, Allaouchiche B, Zeni F, Timsit J-F. Prognostic consequences of borderline dysnatremia: pay attention to minimal serum sodium change. *Critical Care* 2013, 17:R12.

111. Betjes MG. Hyponatremia in acute brain disease: the cerebral salt wasting syndrome. *European Journal of Internal Medicine* 13 (2002) 9–14.

112. Badenes R, Oddo M, Suárez JI, Sntonelli M, Lipman J, Citeio G, Taccone FS. Hemoglobin concentrations and RBC transfusion thresholds in patients with acute brain injury: an international survey. *Critical Care* 2017;21:159. DOI 10.1186/s13054-017-1748-4.

113. Cook D, Crowther M, Meade M, Rabbat C, Griffith L, Schiff D, Geerts W, Guyatt G. Deep venous thrombosis in medical-surgical critically ill patients: Prevalence, incidence, and risk factors. *Crit Care Med.* 2005;33:1565-71.

114. Pickard JD, Murray GD, Illingworth R, et al. Effect of oral nimodipine on cerebral infarction and outcome after subarachnoid haemorrhage: British aneurysm nimodipine trial. *BMJ.* 1989; 298: 636-642.

115. Allen GS, Ahn HS, Preziosi TJ, et al. Cerebral arterial spasm a controlled trial of nimodipine in patients with subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med.* 1983;308(11):619-624.

116. Liu-DeRyke X, Rhoney DH. Cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: an overview of pharmacologic management. *Pharmacotherapy* 2006; 26:182-203.

117. Välimäki V, Luostarinen T, Satopää J, Raj R, Virta JJ. Neurointensive care results and risk factors for unfavorable outcome in aneurysmatic SAH: a comparison of two age groups. *Acta Neurochirurgica* 2020; <https://doi.org/10.1007/s00701-021-04731-4>.

118. van der Steen WE, Leemans EL, van den Berg R, Roos YBWEM, Marquering HA, Verbaan D, Majoie CBLM. Radiological scales predicting delayed cerebral ischemia in subarachnoid hemorrhage: systematic review and meta-analysis. *Neuroradiology* 2019; 6(3): 247-256 doi: 10.1007/s00234-019-02161-9.

119. Hunt WE, Hess RM. Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. *J Neurosurg* 1968 ;28(1): 14–20. doi:10.3171/jns.1968.28.1.0014

120. Teasdale, Graham; Jennett, Bryan . Assessment of coma and impaired consciousness: A practical scale. *Lancet* 1974; 304 : 81-84.

121. Jennet B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. A practical scale. *Lancet*. 1975;1:480-4.
122. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 1988; 19: 604-7. doi: 10.1161/01.st.19.5.604.
123. Rabinstein AA. Secondary brain injury after aneurysmal subarachnoid haemorrhage: more than vasospasm. *Lancet Neurol* 2011;10(7):593–5.
124. Al-Khindi T, Macdonald RL, Schweizer T. Cognitive and functional outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2010; 41(8):e519-36. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.581975.
125. Huang J, van Gelder JM. The probability of sudden death from rupture of intracranial aneurysms: a meta-analysis. *Neurosurgery*. 2002;51:1101-110 [discussion 1105-1107].
126. Korja M, Silventoinen K, Laatikainen T, Jousilahti P, Salomaa V, Kaprio J. Causes specific mortality of 1-year survivors of subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 2013; 80: 481–486.
127. Abulhasan YB, Alabdulraheem N, Simoneau G, Angle GM, Teitelbaum J. Mortality after Spontaneous Subarachnoid Hemorrhage: Causality and Validation of a Prediction Model. *World Neurosurg*. 2018;112:e799-e811.
128. Witsch J, Frey HP, Patel S, Park S, Lahiri S, Schmidt JM, Agarwal S, Falo MC, Velazquez A, Jaja B, Macdonald RL, Connolly ES, Claassen J. Prognostication of long-term outcomes after subarachnoid hemorrhage: the FRESH score. *Ann Neurol* 2016; 80(1):46–58. doi:10.1002/ana.24675.
129. Risselada R, Lingsma HF, Bauer-Mehren A, Friedrich CM, Molyneux AJ, Kerr RS, Yarnold J, Sneade M, Steyerberg EW, Sturkenboom MC Prediction of 60 day case-fatality after aneurysmal subarachnoid haemorrhage: results from the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) *Eur J Epidemiol* 2010; 25:261–266 DOI 10.1007/s10654-010-9432-x.
130. Lee VH, Ouyang B, John S, Connors JJ, Garg R, Bleck TP, Richard E, Temes RE, Cutting S, Prabhakaran S. Risk Stratification for the In-Hospital Mortality in Subarachnoid Hemorrhage: The HAIR Score. *Neurocrit Care* 2014; 21:14–19 DOI 10.1007/s12028-013-9952-9.
131. van Donkelaar CE, Bakker NA, Birks J, Veeger N, Metzemaekers JD, Molyneux AJ, Groen R, van Dijk JM. Prediction of Outcome After Aneurysmal Subarachnoid

Hemorrhage Development and Validation of the SAFIRE Grading Scale. *Stroke*. 2019; 50:837-844. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.023902

132. Witsch J, Kuohn L, Hebert R, Cord B, Sansing L, Gilmore EJ, David Y, Hwang DY, Petersen N, Falcone GJ, Matouk Ch, Sheth KN. Early Prognostication of 1-Year Outcome After Subarachnoid Hemorrhage: The FRESH Score Validation. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2019; 28 (10): 1-6.

133. Mourelo-Fariña M, Pértega S, Galeiras R. A Model for Prediction of In-Hospital Mortality in Patients with Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocrit Care* 2020. <https://doi.org/10.1007/s12028-020-01041-y>.

134. Maragkos GA, Enriquez-Marulanda A, Salem MM, Ascanio LC, Chida K, Gupta R, Alturki AY, Kicielinski KP, Ogilvy CS, Moore JM, Thomas AJ. Proposal of a Grading System for Predicting Discharge Mortality and Functional Outcome in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *WORLD NEUROSURGERY* 2018; <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.09.148>.

135. Jaja BN, Cusimano MD, Etminan N, Hanggi D, Hasan D, Ilodigwe D, Lantigua H, Le Roux P, Lo B, Louffat-Olivares A, Mayer S, Molyneux A, Quinn A, Schweizer TA, Schenk T, Spears J, Todd M, Torner J, Vergouwen MD, Wong GK, Singh J, Macdonald RL. Clinical prediction models for aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Neurocrit Care*. 2013 Feb;18(1):143-53.

136. Riley Rd, Ensor J, Snell KE, Harrell FE, Martin GP, Reitsma JB, Moons KGM, Collins G, van Smeden M. Calculating the sample size required for developing a clinical prediction model. *BMJ* 2020; 368: m441. DOI:10.1136/bmj.m441.

137. Núñez E, Steyerberg EW, Núñez J. Estrategias para la elaboración de modelos estadísticos de regresión. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64(6):501–507.

138. Steyerberg EW. *Clinical prediction models: a practical approach to development, validation, and updating*. New York: Springer; 2009.

139. Roysto P, Moons KGM, Altman DG, Vergouwe Y. Prognosis and prognostic research: Developing a prognostic model. *BMJ* 2009;338:b604.

140. Bouwmeester W, Zuithoff NP, Mallett S, Geerlings MJ, Vergouwe Y, Steyerberg EW, Douglas G, Altman DG, Moons KG. Reporting and Methods in Clinical Prediction Research: A Systematic Review. *PLoS Med*.2012;9:1-12.

141. Moons KGM, Altman DG, Reitsma JB, Ioannidis JPA, Macaskill P, Steyerberg EW, Vickers AJ, Ransohoff DF, Collins GS. Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis Or Diagnosis (TRIPOD): Explanation and

Elaboration The TRIPOD (Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis Or Diagnosis) *Ann Intern Med.* 2015;162:W1-W73. doi:10.7326/M14-0698.

142. Van Calster, B., McLernon, D.J., van Smeden, M. et al. Calibration: the Achilles heel of predictive analytics. *BMC Med* 2019; 17, 230 .<https://doi.org/10.1186/s12916-019-1466-7>.

143. Hwang US, Shin HS, Lee SH, Koh JS. Decompressive Surgery in Patients with Poor-grade Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Clipping with Simultaneous Decompression Versus Coil Embolization Followed by Decompression. *J Cerebrovasc Endovasc Neurosurg.* 2014 ;16(3):254-261. <http://orcid.org/0000-0002-5286-8448>

144. Jalali A, Alvarez-Iglesias A, Roshan D, Newell J (2019) Visualising statistical models using dynamic nomograms. *PLoS ONE* (2019); 14(11): e0225253. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0225253>.

145. Moons KGM, Royston P, Vergouwe y, Grobbee DE, Altman DG, Prognosis and prognostic research: what, why, and how? *BMJ* 2009; 338:b375 doi:10.1136/bmj.b375.

146. Maas M B. Why Predict What Time Will Tell? A Strategic Rationale for Predicting Prolonged Mechanical Ventilation After Subarachnoid Hemorrhage. *Crit Care Med.* 2022 Jan 1;50(1):160-162. doi: 10.1097/CCM.0000000000005250.

147. Lahiri S, Mayer SA, Fink ME, Lord AS, Rosengart A, Mangat HS, et al. Mechanical ventilation for acute stroke: a multi-state population-based study. *Neurocrit Care.* 2015;23(1):28–32.

148. Udy AA, Vladic C, Saxby ER, Cohen J, Delaney A, Flower O, et al. Subarachnoid hemorrhage patients admitted to intensive care in Australia and New Zealand: a multicenter cohort analysis of in-hospital mortality over 15 years. *Crit Care Med.* 2017;45(2):e138–e45.

149. Altman DG, Vergouwe Y, Royston P, Moons KGM. Prognosis and prognostic research: validating a prognostic model. *BMJ* 2009; 338:b605 doi: 10.1136/bmj.b605

150. Moons KGM, Altman DG, Vergouwe Y, Royston P. Prognosis and prognostic research: application and impact of prognostic models in clinical practice *BMJ* 2009; 338-342.

151. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA.* 1993;270:2957–63. doi: 10.1001/jama.1993.03510240069035.

152. Knaus Wa, Draper EA, Wagner DP, Zimmermann JE. APACHE-II: a severity of

disease classification system. *Critical Care Medicine* 1985; 13: 819-29.

153. Moreno R, Vincent JL, Matos R, et al: The use of maximum SOFA Score to quantify organ dysfunction/failure in intensive care. Results of a prospective, multicentre study. *Intensive Care Medicine* 1999; 25(7): 686-696.

154. Beseoglu K, Etminan N, Steiger HJ, Hänggi D. The relation of early hypernatremia with clinical outcome in patients suffering from aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2014; 123: 164–168.

155. Lindner G, Funk GC, Schwarz C, Kneidinger N, Kaider A, Schneeweiss B, Kramer L, Drumi W. Hypernatremia in the critically ill is an independent risk factor for mortality. *Am J Kidney Dis* 2007 Dec;50:952-7. doi:10.1053/j.ajkd.2007.08.016.

156. Hoffman H, Verhave B, Chin L. Hypernatremia is associated with poorer outcomes following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a nationwide inpatient sample analysis. *J Neurosurg Sci.* 2021 Oct;65(5):486-493.doi: 10.23736/S0390-5616.18.04611-8.

157. Cossu G, Messerer M, Stocchetti N, Levivier M, Daniel RT, Oddo M. Intracranial pressure and outcome in critically ill patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage a: systematic review. *Minerva Anestesiol.* 2016;82(6):684-96.

158. Heuer GG, Smith MJ, Elliott JP, Winn HR, LeRoux PD. Relationship between intracranial pressure and other clinical variables in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2004;101:408–16.

159. Cuoco JA, Guilliams E L, Entwistle J J , Patel B M, Marvin E A Initial intracranial pressure is an independent predictor of unfavorable functional outcomes after aneurysmal subarachnoid hemorrhage *Journal of Clinical Neuroscience*;2021:152–8.

160. Jabbarli R, Reinhard M, Niesen W-D, Roelz R, Shah M, Kaier K, et al. Predictors and impact of early cerebral infarction after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Eur J Neurol* 2015;22:941–7.

161. Towner J E, Rahmani R , Zammit Ch G, Khan I R, Paul R D, Bhalla T, Roberts D E. Mechanical ventilation in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: systematic review and recommendations. *Critical Care* (2020) 24:575.

162. Vespa PM, Bleck TP Neurogenic Pulmonary Edema and Other Mechanisms of Impaired Oxygenation After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocritical Care* 2004; 1: 157-70.

163. Lo BW, Fukuda H, Nishimura Y, Farrokhyar F, Thabane L, Levine MA. Systematic review of clinical prediction tools and prognostic factors in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Surg Neurol Int* 2015;6:135.
164. Molyneux A, Kerr R, Stratton I International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) Collaborative Group. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial. *Lancet* 2002;360:1267-74.doi:10.1016/S0140-6736(02)11314-612414200.
165. van den Bergh WM, Algra A, van Kooten F, MASH Study Group. Magnesium sulfate in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a randomized controlled trial. *Stroke* 2005;36:1011-5.doi:10.1161/01.STR.0000160801.96998.5715790946.
166. Wong GKC, Poon WS, Chan MTV, IMASH Investigators. Intravenous magnesium sulphate for aneurysmal subarachnoid hemorrhage (IMASH): a randomized, double-blinded, placebo-controlled, multicenter phase III trial. *Stroke* 2010;41:921-6.doi:10.1161/STROKEAHA.109.57112520378868.
167. Macdonald RL, Kassell NF, Mayer S, CONSCIOUS-1 Investigators. Clazosentan to overcome neurological ischemia and infarction occurring after subarachnoid hemorrhage (CONSCIOUS-1): randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 dose-finding trial. *Stroke* 2008;39:3015- 21.
168. Todd MM, Hindman BJ, Clarke WR, Torner JC Intraoperative Hypothermia for Aneurysm Surgery Trial (IHAST) Investigators. Mild intraoperative hypothermia during surgery for intracranial aneurysm. *N Engl J Med* 2005;352:13545.doi:10.1056/NEJMoa04097515647576.
169. The Swiss Study on Subarachnoid Hemorrhage (Swiss SOS) Incidence and Outcome of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*. 2021;52:344–347. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.029538.
170. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) Collaborative Group. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial. *The Lancet* 2002; 360:1267-1274. DOI:10.1016/S0140-6736(02)11314-6.
171. Dijkland Sa, Roozenbeek B, Brouwer PA, Lingsma HF, Dippel DW, Vergouw LJ, Vergouwen MD, van der Jagt M, Prediction of 60-Day Case Fatality After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: External Validation of a Prediction Model. *Critical Care Medicine* 2016; 44: 1523-29.

172. Fong TG, Fearing MA, Jones RN, Shi P, Marcantonio ER, Rudolph JL, Yang FM, Kiely DK, Inouye SK. The Telephone Interview for Cognitive Status: Creating a crosswalk with the Mini-Mental State Exam 3 *Alzheimers Dement*. 2009 ; 5(6): 492–497. doi:10.1016/j.jalz.2009.02.007.
173. Konczalla J, Seifert V, Beck J, Güresir E, Vatter H, Raabe A, Marquardt G. Outcome after Hunt and Hess Grade V subarachnoid hemorrhage: a comparison of pre-coiling era (1980–1995) versus post-ISAT era (2005–2014). *J Neurosurg* 2018; 128:100–110.
174. Bergner M, Bobbitt RA, Kressel S, et al. The sickness impact profile: conceptual formulation and methodology for the development of a health status measure. *Int J Health Serv* 1976;6:393–415.
175. Nordenmark TH, Karic T, Røe C, Sorteberg W, Sorteberg A. The post-aSAH syndrome: a self-reported cluster of symptoms in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage *J Neurosurg* 2019 DOI: 10.3171/2019.1.JNS183168.
176. Park E, Chang H-j and Nam HS. A Bayesian Network Model for Predicting Post-stroke Outcomes with available risk factors. *Front Neurol*. 2018; 9: 699. Doi: 10.3389/fneur.2018.00699.
177. Kreiter KT, Copeland D, Bernardini GL, Bates JE, Peery S, Claassen J. Predictors of cognitive dysfunction after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2002; 33: 200–8.
178. Quinn AC, Bhargava D, Al-Tamimi YZ, Clark MJ, Ross SA, Tennant A. Self-perceived health status following aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a cohort study. *BMJ Open* 2014; 4: e003932.
179. Tso M, Macdonald RL. A Need for a Standardized Cognitive Outcome Measure in Subarachnoid Hemorrhage Clinical Studies. *World Neurosurgery* 2014; 81:252-254.
180. Pace A, Mitchell S, Casselden E, Zolnourian A, Glazier J, Foulkes L, Bulters D, Galea I. A subarachnoid haemorrhage-specific outcome tool. *Brain* 2018; 141; 1111–1121.

ANEXOS

ANEXO I

Características, tipo y definición de las variables seleccionadas

<i>Características</i>	<i>Tipo variable</i>	<i>Definición</i>
SOCIODEMOGRÁFICAS.		
<i>Edad</i>	<i>Cuantitativa</i>	<i>años</i>
<i>Sexo</i>	<i>Cualitativa dicotómica</i>	<i>Hombre/ mujer</i>
RELACIONADAS CON LA ENFERMEDAD		
<i>Cefalea ingreso</i>	<i>Cualitativa dicotómica</i>	<i>sí /no</i>
<i>Nauseas ingreso</i>	“	“
<i>Síncope Ingreso</i>	“	“
<i>Clínica Centinela</i>	“	“
<i>Convulsiones Ingreso</i>	“	“
<i>Antec. de HTA</i>	“	“
<i>Tabaquismo</i>	“	“
<i>Antec. Diabetes</i>	“	“
<i>Antec. Dislipemia</i>	“	“
<i>Tóxicos</i>	“	“
<i>Cefalea crónica</i>	“	“
<i>Antecedente epilepsia</i>	“	“
<i>Antecedente familiares</i>	“	“
<i>Antiagregación</i>	“	“
<i>Anticoagulación</i>	“	“

(HTA: hipertensión arterial)

<i>Características</i>	<i>Tipo variable</i>	<i>Definición</i>
GRAVEDAD		
<i>APACHE II</i>	<i>Cuantitativa</i>	<i>0-71</i>
<i>SAPS II</i>	“	<i>0- 163</i>
<i>TAS ingreso</i>	“	
<i>TAD ingreso</i>	“	
<i>TAM ingreso</i>	“	
ESCALAS DE GRAVEDAD		
<i>WFNS</i>	<i>Categórica Ordinal</i>	<i>Grado/GCS/ déficit motor</i>
		<i>I 15 No</i>
		<i>II 14-13 No</i>
		<i>III 14-13 Sí</i>
		<i>IV 12- 7 Sí/No</i>
		<i>V 6- 3 Sí/No</i>
<i>Hunt-Hess</i>	<i>Categórica Ordinal</i>	<i>I Asintomático o clínica leve</i>
		<i>II Clínica moderada</i>
		<i>III Confusión</i>
		<i>IV Estupor</i>
		<i>V Coma</i>

<i>Características</i>	<i>Tipo variable</i>	<i>Definición</i>
GRAVEDAD		
<i>Coma al ingreso</i>	<i>Cualitativa dicotómica</i>	<i>sí/ no</i>
<i>Soporte ventilatorio</i>	“	“
<i>Hidrocefalia</i>	“	“
<i>Drenaje ventricular</i>	“	“
<i>Resangrado</i>	“	“
<i>Monitorización PIC</i>	“	“
<i>Episodios HEC</i>	“	“
<i>Cirugía descompresiva</i>	“	“

(PIC: presión intracraneal, HEC: Hipertensión endocraneal)

<i>Características</i>	<i>Tipo variable</i>	<i>Definición</i>
NEURORRADIOLOGÍA (I)		
<i>HIV</i>	<i>Cualitativa dicotómica</i>	<i>sí/ no</i>
<i>Hematoma intracraneal</i>	“	“
<i>HSA aneurismática</i>	“	“
<i>HSA no aneurismática</i>	“	“
<i>Isquemia precoz</i>	“	“
<i>Vasoespasma precoz</i>	“	“
NEURORRADIOLOGÍA		
<i>Categoría mFS</i>	<i>Cualitativa ordinal</i>	<i>Grado/HIV/Local</i> 0 / no / no I / no / fina focal-difusa II / sí / fina focal-difusa III / no / gruesa focal-difusa IV / sí / gruesa focal-difusa

(HIV: hemorragia intraventricular, HSA: hemorragia subaracnoidea, mFS: escala modificada Fisher)

<i>Características</i>	<i>Tipo variable</i>	<i>Definición</i>
NEURORRADIOLOGÍA (II)		
<i>Localización Aneurisma</i>	<i>Cualitativa</i>	<i>Circulación Anterior</i> <i>Circulación Posterior</i> <i>No aneurisma</i>
<i>Localización Agrupada</i>	“	<i>ACA-AcomA</i> <i>ACI</i> <i>ACM</i> <i>AcomP</i> <i>AV-Basilar-ACP</i>
<i>Tamaño saco Aneurisma</i>	<i>Cualitativa ordinal</i>	<i>No aneurisma</i> <i>≤ 5 mm</i> <i>6 -10 mm</i> <i>>10 mm</i>

<i>Características</i>	<i>Tipo variable</i>	<i>Definición</i>
PROCEDIMIENTO		
<i>Tipo procedimiento</i>	<i>Cualitativa</i>	<i>No procedimiento</i> <i>Clipaje quirúrgico</i> <i>Embolización (coils)</i> <i>Ambos</i>
<i>Tiempo exclusión</i>	<i>Cualitativa ordinal</i>	<i>No realizado</i> <i>< 24 horas</i> <i>24 -48 h</i> <i>48 -72 h</i> <i>>72 h</i>

<i>Características</i>	<i>Tipo variable</i>	<i>Definición</i>
<i>ANALÍTICA</i>		
<i>Hemoglobina ingreso</i>	<i>Cuantitativa</i>	<i>Expresada en g/L</i>
<i>Leucocitos ingreso</i>	“	<i>uL</i>
<i>Neutrófilos ingreso</i>	“	<i>uL</i>
<i>Plaquetas ingreso</i>	“	<i>uL</i>
<i>inr ingreso</i>	“	<i>mg/dl</i>
<i>Fibrinógeno ingreso</i>	“	<i>Mg/dl</i>
<i>Glucemia</i>	“	<i>mg/dl</i>
<i>Natremia</i>	“	<i>mEq/l</i>
<i>Lactato</i>	“	<i>mmol/l</i>

ANEXO II

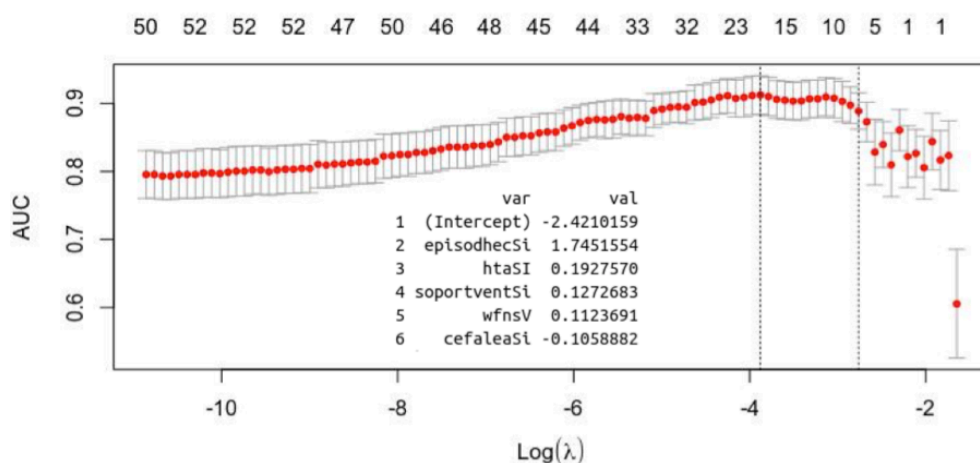
SELECCIÓN DE PREDICTORES Y ESPECIFICACIÓN DEL MODELO

Para identificar qué características son importantes a la hora de construir modelos predictivos existen diversos enfoques que facilitan la selección de las mejores variables predictoras, es decir, las que optimizan el rendimiento predictivo del modelo. Estos métodos pueden agruparse en tres categorías:

1. Métodos “*intrínsecos*” (o implícitos) que contienen sus propias estrategias para seleccionar predictores.
2. Métodos “*wrapper*” que evalúan múltiples modelos, generados mediante la incorporación o eliminación de variables con la finalidad de identificar la combinación óptima de predictores. Se basan principalmente en métodos de eliminación recursiva de variables, o en algoritmos genéticos
3. Métodos de “*filtrado*” que evalúan la relevancia de los predictores, analizando la relación que tiene cada predictor con la variable respuesta fuera del modelo, e incluyen solo aquellas variables que cumplen los criterios que hayan sido predeterminados

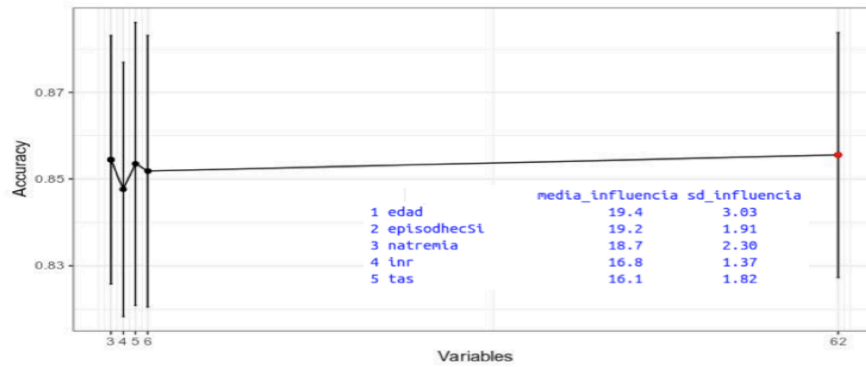
En este estudio, para la selección de variables predictoras se utilizaron dos métodos intrínsecos (método LASSO y Random Forest) y dos métodos wrapper (uno mediante eliminación recursiva denominado Boruta que representa una extensión del análisis mediante random forest; y otro método basado en un algoritmo genético con redes neuronales como método de evaluación). Para limitar la complejidad de nuestro modelo, se decidió *a priori* limitar el número máximo de variables a seleccionar por cada método a cinco para no sobreajustar el modelo final, dado que en la muestra solo había 46 eventos (fallecidos a los 30 días), y en la literatura revisada se recomienda la regla de incluir una variable predictora por cada 10 eventos.

Resultados de la selección mediante el método LASSO



Los números en la parte superior de la gráfica muestran cuántos predictores se incluyeron en el modelo. La posición del puntos rojos a lo largo del eje Y indican qué AUC se obtuvo cuando se incluyeron el numero de variables que se muestra en el eje x superior.

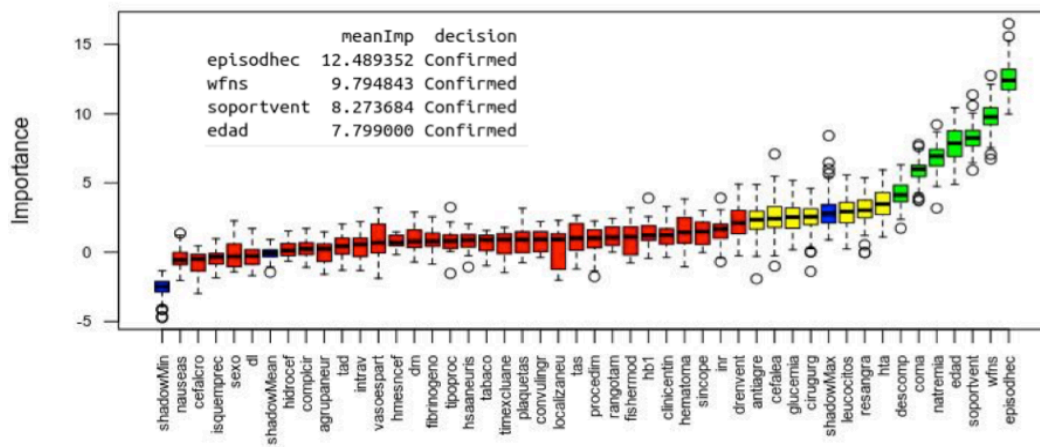
3.2 Resultados de la selección mediante Random Forest



Un modelo Random Forest está formado por un conjunto de árboles de decisión individuales, cada uno entrenado con una muestra aleatoria extraída de los datos de entrenamiento originales mediante bootstrapping

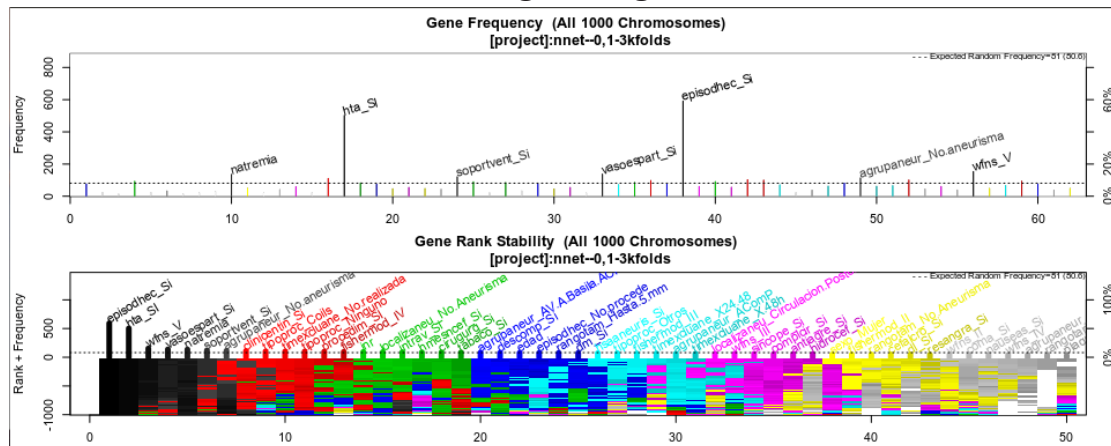
Resultados de la selección mediante el algoritmo Boruta

Variable Importance



Método muy popular para la selección de variables siendo una versión mejorada del Random Forest

Resultados de la selección mediante algoritmo genético



El funcionamiento de los algoritmos genéticos se basa en la teoría evolutiva de selección natural propuesta por Darwin: Tras múltiples generaciones, se alcanza un equilibrio en el que se han seleccionado los mejores individuos. Esta idea puede aplicarse a la selección de predictores mediante los correspondientes algoritmos.

	<i>Regresión LASSO</i>	<i>Random Forest</i>	<i>Boruta</i>	<i>Algoritmo genético</i>	
<i>episodhec</i>	1	2	1	1	4
<i>natremia</i>	-	3	5	5	3
<i>wfns</i>	4	-	2	3	3
<i>soportvent</i>	3	-	3	-	2
<i>edad</i>	-	1	4	-	2
<i>hta</i>	2	-	-	2	2
<i>cefalea</i>	5	-	-	-	1
<i>inr</i>	-	4	-	-	1
<i>tas</i>	-	5	-	-	1
<i>vasoespart</i>	-	-	-	4	1

Modelo de regresión logística seleccionado Las 5 principales variables identificadas por cada una de las técnicas mencionadas se incluyeron como predictores en una regresión logística. Dicha regresión incluía un total de 10 predictores distintos y mediante una selección por pasos (“backward elimination”) se fueron eliminando predictores. El proceso se inició a partir del modelo que contenía los 10 predictores. El criterio para la selección de variables fue el Akaike information criterion (AIC), y en cada iteración se generan todos los modelos que se pueden crear eliminando un único predictor a la vez. Se impuso la restricción de que el modelo seleccionado no contuviera más de cinco predictores. Las variables categóricas con más de dos niveles hubo que

transformarlas en variables “dummy” (binarizarlas) antes de incluirlas en el proceso de selección automática, que se realizó empleando la librería “bestglm” de R, que contiene funciones para realizar “subset selection”.

El modelo seleccionado contenía las variables predictoras: natremia, edad, hta, episodhec y soportvent.

